

19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift  
10 DE 195 33 644 A 1

21 Aktenzeichen: 195 33 644.5  
22 Anmeldetag: 12. 9. 95  
43 Offenlegungstag: 13. 3. 97

51 Int. Cl.<sup>8</sup>:  
C 07 C 311/39  
C 07 D 277/52  
C 07 D 213/76  
C 07 D 205/04  
C 07 D 295/26  
C 07 C 323/67  
A 61 K 31/63  
// C 07 D 521/00, C 07 C  
303/38, 319/20,  
205/38, 201/12,  
217/90, 213/02, 311/08

DE 195 33 644 A 1

71 Anmelder:  
Nycomed Arzneimittel GmbH, 85737 Ismaning, DE

72 Erfinder:  
Blaschke, Heinz, Dr., Linz, AT; Hartmann, Michael,  
Mag.Dr., Linz, AT; Kremminger, Peter, Dr., Asten,  
AT; Rovenszky, Franz, Dipl.-Ing.Dr., Asten, AT;  
Fellner, Harald, Dr., Linz-Puchenu, AT; Berg, Jörg,  
Dr., Linz, AT; Christoph, Thomas, Dr., Linz, DE;  
Stimmer, Dagmar, Dr., Linz-Traun, AT

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit  
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

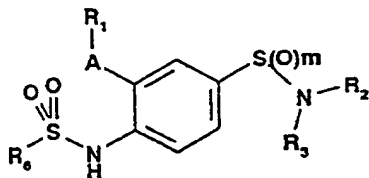
EP 06 25 516 A1  
EP 00 65 226 A2  
EP 6 45 374 A1  
EP 6 25 516 A1

Chemical Abstracts: 119,1993, 28101 h;  
118,1993, 125015 V;  
112,1990, 197735 d;  
111,1989, 214400 g;

92,1980, 128849 a;  
86,1977, 139549 e;  
72,1970, 31391 u;  
121,1994, 52253 w;  
Derwent Abstract: 93-039799/05;

54 Neue Benzolsulfonamide

57 Verbindungen der Formel I



deren Herstellung, deren Verwendung und pharmazeuti-  
sches Mittel, enthaltend Verbindungen der Formel I oder  
deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

DE 195 33 644 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Benzolsulfonamide mit antiinflammatorischer Wirkung.

Prostaglandine spielen eine entscheidende Rolle in Entzündungsprozessen und die Hemmung der Prostaglandinbildung, speziell der Bildung von  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$  und  $\text{PGE}_2$  ist die gemeinsame Eigenschaft von antiinflammatorisch wirkenden Verbindungen. Die bekannten nicht steriodalen antiinflammatorischen Wirkstoffe (NSAIDs), die bei Entzündungsprozessen Prostaglandin-induzierten Schmerz und Schwellungen reduzieren, beeinflussen auch Prostaglandinregulierte Prozesse, die nicht mit Entzündungsprozessen einhergehen. Daher verursachen die meisten bekannten NSAIDs in höheren Dosen unerwünschte Nebenwirkungen oft sogar lebensbedrohende Geschwüre, insbesondere Magengeschwüre, Magenblutungen und dergleichen. Dadurch wird das therapeutische Potential dieser Verbindungen entscheidend eingeschränkt.

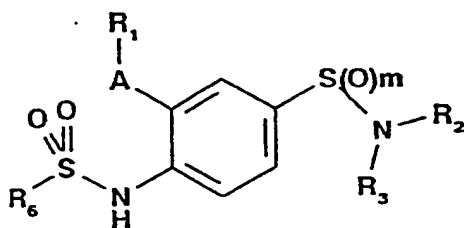
Die meisten bekannten NSAIDs hemmen die Bildung von Prostaglandinen durch Hemmung von Enzymen im menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsel, insbesondere durch Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase (COX). Ein erst vor kurzem entdecktes Enzym des menschlichen Arachidonsäure-Stoffwechsels ist das Enzym Cyclooxygenase II (COX2). (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89, 7384, 1992). COX2 wird durch Cytokine oder Endotoxine induziert. Die Entdeckung dieses induzierbaren Enzyms, das in Entzündungsprozessen eine entscheidende Rolle spielt, eröffnet die Möglichkeit selektiv wirksame Verbindungen mit antiinflammatorischer Wirkung zu suchen, die den Entzündungsprozeß wirksamer hemmen ohne andere Prostaglandin-regulierte Prozesse zu beeinflussen und dabei weniger und weniger schwere Nebenwirkungen aufweisen.

Aus WO 94/13635 sind 5-Methylsulfonamid-1-indanone bekannt, die das Enzym Cyclooxygenase II hemmen und daher bei der Behandlung von Entzündungsprozessen eingesetzt werden können. Das Potential und die Nebenwirkungen dieser Verbindungen sind bisher noch nicht zur Gänze abgeklärt. Ferner sind diese bekannten Verbindungen schlecht löslich und weisen daher entscheidende Nachteile bei der Formulierung und Anwendung auf. Es besteht daher nach wie vor der Bedarf an neuen Cyclooxygenase II-selektiven Verbindungen, die einerseits durch verbesserte Löslichkeit und andererseits durch ihr Wirk- und Nebenwirkungsprofil sicher und effizient in der Anwendung bei der Behandlung von entzündlichen Prozessen sind.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher die Bereitstellung neuer nichtsteroidaler Entzündungshemmer (NSAIDs), die gut löslich sind, selektiv Cyclooxygenase II (COX2) hemmen, und daher weniger und weniger schwere unerwünschte Nebenwirkungen aufweisen.

Diese Aufgabe konnte unerwarteterweise durch die Bereitstellung von neuen Benzolsulfonamiden gelöst werden. Diese neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

Gegenstand der Erfindung sind daher Verbindungen der Formel I



in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aryl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X,

oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam mit dem N-Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X substituiert sein kann, wobei X Halogen, NO<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OCO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CN, -CONR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, -CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SR<sub>4</sub>, -S(O)R<sub>4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(O)R<sub>4</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Arylalkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R<sub>6</sub> einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

In der Formel I bedeutet A Sauerstoff, Schwefel oder NH.

R<sub>1</sub> bedeutet einen Cycloalkylrest, beispielsweise einen Cyclohexyl- oder einen Cyclopentylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest, oder Heteroarylrest, beispielsweise einen Furyl-, Thiophenyl-, Thienyl-,

Thiazolyl-, Pyridyl-, Pyridinyl-, Pyrazolylrest.

Bevorzugt sind der Cyclopentyl-, der Cyclohexyl-, der Phenyl-, der Pyridyl-, der Thienyl und der Thiazolylrest.

Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, Br, oder durch CF<sub>3</sub> oder Alkyl mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl oder Alkoxy mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methoxy, Ethoxy, Propoxy oder Butoxy substituiert sein.

Bevorzugte Substituenten sind Halogen, wie Cl oder F, Methoxy, Methyl oder Ethyl.

Besonders bevorzugt bedeutet R<sub>1</sub> einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest.

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest mit 1–6 C-Atomen, beispielsweise Methyl-, einen Ethyl-, einen Propyl-, einen iso-Propyl-, einen Butyl-, einen iso-Butyl-, einen tertiär-Butyl-, einen Pentyl-, einen iso-Pentyl-, einen Hexyl- oder einen iso-Hexylrest, einen Rest CF<sub>3</sub> oder G<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, einen Aralkylrest mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise einen Benzylrest, einen Ethylphenylrest, einen Arylrest, beispielsweise einen Phenylrest oder einen Heteroarylrest, beispielsweise einen Pyridylrest, einen Pyridazinylrest, einen Thienylrest, einen Thiazolylrest oder einen Isothiazolylrest.

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> können ferner unabhängig voneinander einen Rest  $-(CH_2)_n-X$ , bedeuten, wobei X Halogen, –NO<sub>2</sub>, –OR<sub>4</sub>, –COR<sub>4</sub>, –CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –OCO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –CN, –CONR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, –CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, –SR<sub>4</sub>, –S(O)R<sub>4</sub>, –S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, –NHC(O)R<sub>4</sub>, –NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 ist, und R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl bedeuten.

Beispiele für solche Reste sind Halogenalkylreste, beispielsweise Chlormethyl, Chlorethyl, der Rest –CN, Nitroalkylreste, beispielsweise Nitromethyl-, Nitroethyl-, oder Cyanoalkylreste, beispielsweise Cyanomethyl-, Cyanopropyl-, Cyanoheptyl-, ein Hydroxyrest oder Hydroxyalkylreste, beispielsweise Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl-. Weitere Beispiele sind Alkoxyreste wie Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Butoxy, Pentoxy, die Reste Methoxy-ethyl-, Ethoxy-methyl-, Carbonsäurereste wie Ethoxycarbonyl-, Methoxycarbonyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Isobutyrylreste und deren Alkyl-, Aralkyl- oder Aryl-ester, Carbamoylreste, Oxycarbonyloxyreste, beispielsweise der Ethoxycarbonyloxyrest, Carboximidsäurereste, Thiocarboxyreste und dergleichen.

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl mit 1–6 C-Atomen, Aralkyl mit 1–4 C-Atomen in der Alkylkette, beispielsweise Benzyl, Ethylphenyl oder Aryl, beispielsweise Phenyl.

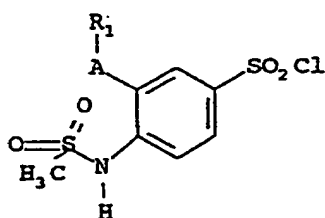
n bedeutet eine ganze Zahl von 0 bis 6.

Weiters können R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam mit dem N-Atom einen drei- bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S bilden, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest  $(CH_2)_n-X$ , wobei X Halogen, NO<sub>2</sub>, –OR<sub>4</sub>, –COR<sub>4</sub>, –CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –OCO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –CN, –CONR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, –CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, –SR<sub>4</sub>, –S(O)R<sub>4</sub>, –S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, –NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, –NHC(O)R<sub>4</sub>, –NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, und n eine ganze Zahl von 0 bis 6 bedeutet, substituiert sein kann.

Beispiele für solche Ringe sind der Morpholylrest, der Aziridinylrest, der Azetidinylrest, der Pyridylrest, der Pyrazolylrest, der Thiazolylrest und dergleichen.

R<sub>6</sub> bedeutet einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1–4 C-Atomen, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, iso-Butyl oder tertiär-Butyl. Diese Reste können gegebenenfalls ein oder mehrfach durch Halogen, beispielsweise Cl, F, oder Br, oder Alkoxy, beispielsweise Methoxy, Ethoxy und dergleichen substituiert sein.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel II



II

mit einer Verbindung der Formel III

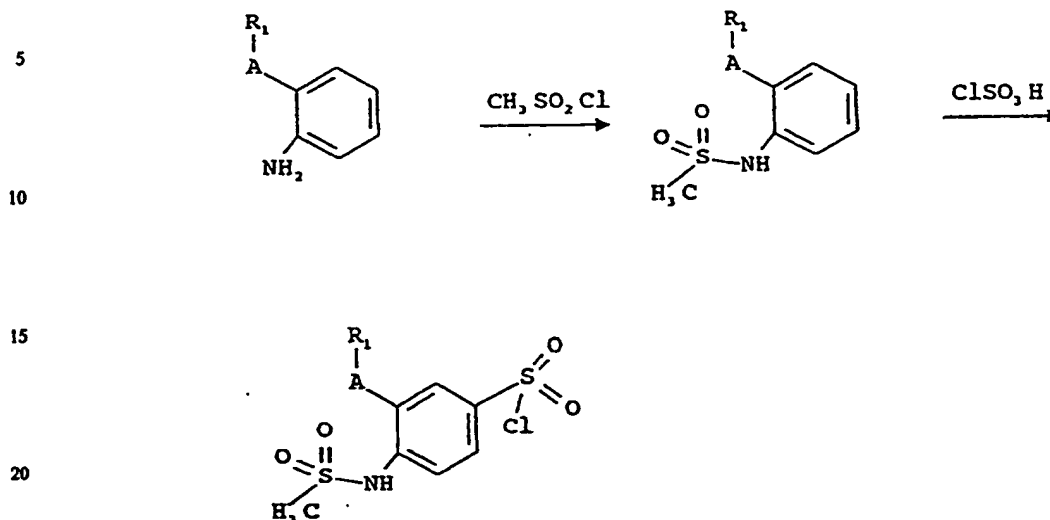


oder deren Salz umsetzt.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines unter Reaktionsbedingungen inerten Verdünnungs- oder Lösungsmittels, beispielsweise Dioxan, Tetrahydrofuran oder dergleichen. Die Reaktionstemperatur beträgt etwa –10°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungs- oder Verdünnungsmittels, vorzugsweise –10°C bis Raumtemperatur.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können beispielsweise nach folgendem Reaktionsschema oder durch andere dem Fachmann geläufige Methoden hergestellt werden.

Schema 1



25 Die auf die oben beschriebene Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I sind saure oder basische Verbindungen und können auf übliche Weise mit anorganischen oder organischen Basen bzw. Säuren in ihre pharmazeutisch verträglichen Salze überführt werden. Die Salzbildung kann beispielsweise durchgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, Aceton, Acetonitril, Benzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Chloroform, Dioxan, Methanol, Ethanol, Hexanol, Ethylacetat oder in einem aliphatischen Ether, beispielsweise Diethylether, oder Mischungen solcher

30 Lösungsmittel löst, eine zumindest äquivalente Menge der gewünschten Base oder Säure zusetzt, für eine gute Durchmischung sorgt und nach beendeter Salzbildung das ausgefallene Salz abfiltriert, lyophilisiert oder das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Gegebenenfalls können die Salze nach der Isolierung umkristallisiert werden.

35 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind solche mit anorganischen Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Salpetersäure, oder mit organischen Säuren wie Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Apfelsäure, Methansulfonsäure, Aminosulfonsäure, Essigsäure, Benzoösäure und dgl.

40 Pharmazeutisch verträgliche Salze sind z. B. Metallsalze, insbesondere Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, wie Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze. Andere pharmazeutische Salze sind beispielsweise leicht kristallisierende Ammoniumsalze. Diese leiten sich von Ammoniak oder organischen Aminen, wie Mono-, Di- oder Tri-nieder-(alkyl, cykloalkyl oder hydroxyalkyl)-aminen, Niederalkyldiaminen oder Hydroxy- oder Arylniederalkyllammoniumbasen, z. B. Methylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethylendiamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, Benzyltrimethylammoniumhydroxid und dergleichen ab.

45 Die neuen Verbindungen sind gut löslich und weisen durch ihre selektive Wirkung auf das Enzym Cyclooxygenase II ausgezeichnete antiinflammatorische, analgetische, antipyretische und antiallergische Wirkung auf, ohne jedoch die äußerst unerwünschten Nebenwirkungen bekannter Antiinflammatorika aufzuweisen.

50 Aufgrund dieser pharmakologischen Eigenschaft können die neuen Verbindungen allein oder in Verbindung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitung als Heilmittel zur Behandlung von Störungen oder Krankheiten, die durch Inhibierung der Cyclooxygenase II verhindert, behandelt oder geheilt werden können, eingesetzt werden.

55 Diese Störungen oder Krankheiten umfassen Schmerz, Fieber und Entzündungen verschiedenster Art, beispielsweise, rheumatisches Fieber, Symptome, die mit Grippe, grippalen oder anderen viralen Infekten einhergehen, Kopf- und Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Verstauchungen, Distorsionen, Neuralgien, Muskelentzündungen, Gelenkentzündungen, Gelenkshautentzündungen, Arthritis, rheumatoide Arthritis, sonstige rheumatische Entzündungsformen degenerative Erscheinungen, beispielsweise Osteoarthritis, Gicht, Gelenksversteifung, Spondylitis, Schleimbeutelentzündungen, Verbrennungen und Verletzungen.

60 Die Erfindung bezieht sich daher auch auf pharmazeutische Präparate, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I oder ihre Salze allein oder gemischt mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen, sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln enthalten.

65 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Form von Tabletten oder Kapseln, welche eine Einheitsdosierung der Verbindung zusammen mit Hilfsstoffen und Verdünnungsmitteln wie Maisstärke, Calciumcarbonat, Dicalciumphosphat, Alginsäure, Lactose, Magnesiumstearat, Primogel oder Talkum enthalten, oral appliziert werden. Die Tabletten werden in herkömmlicher Weise durch Granulieren der Inhaltsstoffe und Pressen, die Kapseln durch Einfüllen in Hartgelatine kapseln geeigneter Größe hergestellt.

Eine weitere Applikationsform der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Suppositorien, die Hilfsstoffe, wie Bienenwachsderivate, Polyethylenglykol oder Polyethylenglykolderivate, Linol- oder Linolensäureester, zusammen mit einer Einheitsdosierung der Verbindung enthalten und rektal verabreicht werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch parenteral, beispielsweise durch intramuskuläre, intravenöse oder subkutane Injektion, appliziert werden.

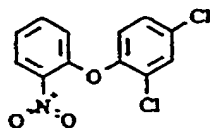
Für die parenterale Applikation werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, welche andere gelöste Stoffe, wie tonische Mittel, Mittel zur Einstellung des pH-Wertes, Konservierungsmittel und Stabilisatoren enthalten können. Die Verbindungen können destilliertem Wasser zugesetzt werden und der pH-Wert kann unter Verwendung von beispielsweise Citronensäure, Milchsäure oder Salzsäure auf 3 bis 6 eingestellt werden. Ausreichend gelöste Stoffe, wie Dextrose oder Salzlösung, können zugesetzt werden, um die Lösung isotonisch einzustellen. Außerdem können Konservierungsmittel, wie p-Hydroxybenzoate, und Stabilisatoren, wie EDTA, zugesetzt werden um eine ausreichende Haltbarkeit und Stabilität der Lösung sicherzustellen. Die so erhaltene Lösung kann dann sterilisiert werden und in sterile Ampullen geeigneter Größe, so daß sie das gewünschte Lösungsvolumen enthalten, gefüllt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch durch Infusion einer wie oben beschriebenen parenteralen Formulierung appliziert werden.

Ferner können die erfindungsgemäßen Verbindungen für die topische oder transdermale Applikation mit geeigneten Hilfs- und/oder Trägerstoffen, Emulgatoren, Tensiden und /oder Verdünnungsmitteln, z. B. Vaseline, Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Sojaöl, Wasser, Glykole, Cetylstearylester, Triglyceride, Cetaceum, Miglyol u. dgl. zu Salben, Cremes, Gelen oder Pflastern oder beispielsweise mit Talkum zu Puder formuliert werden.

Für die orale Applikation beim Menschen wird angenommen, daß der tägliche Dosierungswert einer erfindungsgemäßen Verbindung im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten von 70 kg liegt. Daher können Tabletten oder Kapseln üblicherweise 0,003 bis 300 mg an aktiver Verbindung, beispielsweise 0,1 bis 50 mg, für die orale Applikation bis zu dreimal am Tag enthalten. Bei parenteraler Verabreichung kann die Dosis im Bereich von 0,01 bis 1000 mg pro 70 kg und Tag, zum Beispiel etwa 5 mg, liegen.

#### Beispiel 1: (Verbindung Nr. 1)

#### 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol

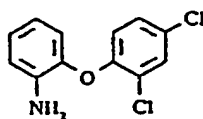


2-Chlornitrobenzol (20,0 g, 126,94 mmol) wurde in Xylol (400 ml) gelöst und 2,4-Dichlorphenol (22,7 g, 139,0 mmol) wurde zugegeben. Anschließend wurde Kaliumcarbonat (19,2 g, 139,0 mmol) zugegeben und die resultierende Mischung 10 h unter Rückfluß erhitzt. Nach weiterer Zugabe von 2,4-Dichlorphenol (6,8 g, 41,7 mmol) und Kaliumcarbonat (5,8 g, 42,0 mmol) wurde noch über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 26,2 g = 72,7%

$^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [950503/1050]  $\delta$  150,01, 149,81, 140,81, 134,28 130,86, 130,77, 128,38, 126,99, 126,02, 123,73, 121,79, 119,22

#### 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin

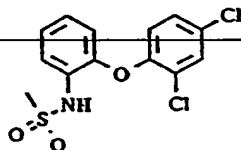


2-(2,4-Dichlorphenoxy)-nitrobenzol (10,0 g, 35,2 mmol) wurde in Dioxan (100 ml) gelöst und eine Suspension von Raney Nickel in Wasser (20 g) wurde zugegeben. Die Mischung wurde 6 h bei 3,5 bis 4,0 bar hydriert. Danach wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit.

Ausbeute: 8,9 g = 100%

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) [950504/0719]  $\delta$  7,43 (d, 1H,  $J = 2,52$  Hz), 7,11 (dd, 1H,  $J_1 = 8,92$  Hz,  $J_2 = 2,48$  Hz), 6,97 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 6,69 (m, 1H), 3,85 (br s, 2H)

## 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulfonylanilide

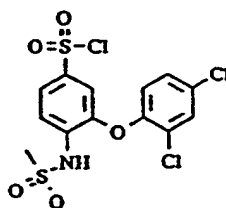


2-(2,4-Dichlorphenoxy)-anilin (8.9 g, 35.02 mmol) wurde in Dichlormethan (200 ml) gelöst und Triethylamin (14.7 g, 145 mmol) wurde bei 0°C zugegeben. Bei dieser Temperatur wurde Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde noch einmal Methansulfonsäurechlorid (4.0 g, 35.02 mmol) zugetropft und eine weitere h gerührt. Die Mischung wurde auf gesättigte NaHCO<sub>3</sub> Lösung gegossen und die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde noch 2 x mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Dioxan (100 ml) und Methanol (100 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. 2N-Natronlauge in Wasser (100 ml, 200 mmol) wurde zugetropft und die Lösung wurde 30 min. bei 0° gerührt. Die Mischung wurde mit KHSO<sub>4</sub> angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Es wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 9.28 g = 80%

<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) [950602/1520] δ 149.68, 147.24, 130.88, 130.78 128.51, 127.30, 126.98, 125.86, 124.44, 122.40, 122.19, 116.09, 39.73

## 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid

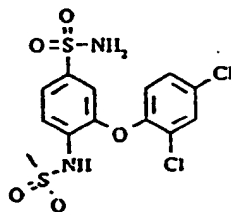


Chlorsulfonsäure (0.80 ml, 12.0 mmol) wurde in Chloroform (10 ml) gelöst und auf 0°C gekühlt. Eine Lösung von 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-N-methylsulfonylanilide (1.0 g, 3.01 mmol) in Chloroform (5 ml) wurde zugetropft und die Lösung 30 min. bei 0°C und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde mit Chloroform extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde chromatographisch gereinigt (Dichlormethan/Petrolether-Kieselgel).

Ausbeute: 0.50 g = 38.8%

<sup>13</sup>C (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) [950614/1620] δ 147.79, 145.65, 139.20, 133.80 132.84, 131.51, 129.21, 127.39, 123.43, 118.26, 112.98, 40.85

## 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäureamid

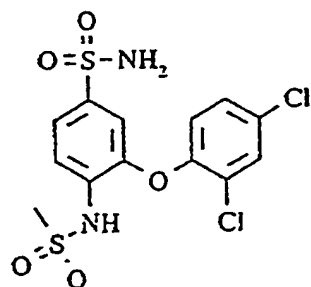


Eine Mischung von Dioxan (20 ml) und konz. Salmiak (20 ml) wurde auf 0°C gekühlt und eine Lösung von 3-(2,4-Dichlorphenoxy)-4-methylsulfonylaminobenzolsulfonsäurechlorid (0.49 g, 1.14 mmol) in Dioxan (10 ml) wurde zugetropft. Die Lösung wurde 1 h bei 0°C gerührt und anschließend mit konz. HCl angesäuert. Es wurde mit Ethylacetat extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und abrotiert. Der Rückstand wurde aus Chloroform umkristallisiert.

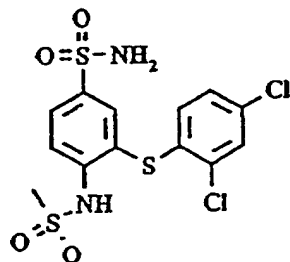
Ausbeute: 0.37 g = 80%

<sup>13</sup>C (100MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) [950617/11531] δ 149.96, 147.96, 141.03, 131.42 130.40, 129.60, 129.21, 126.33, 123.97, 123.03, 121.57, 114.05, 40.99

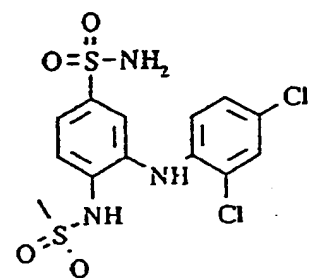
Auf analoge Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:



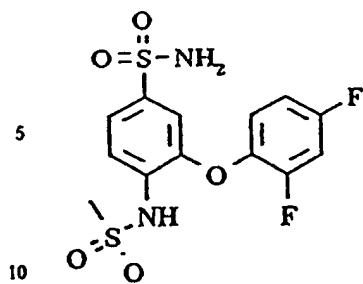
Verbindung 2



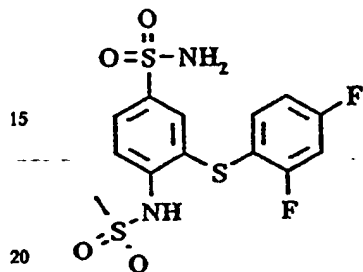
Verbindung 3



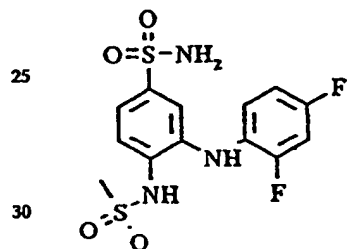
Verbindung 4



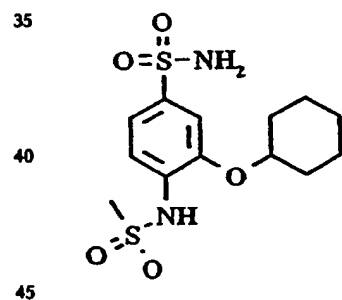
Verbindung 5



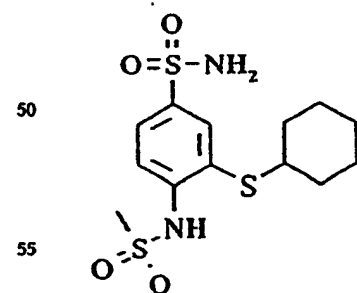
Verbindung 6



Verbindung 7



Verbindung 8

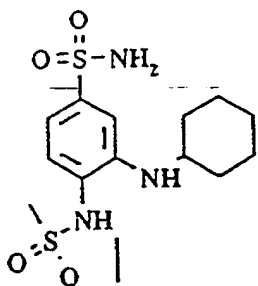


Verbindung 9

60

65

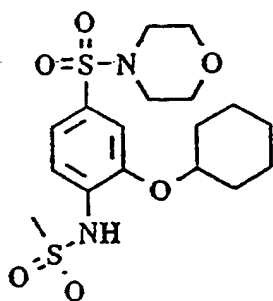




5

Verbindung 10

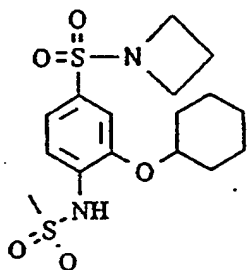
10



15

Verbindung 11

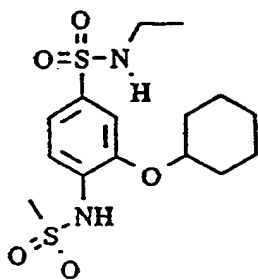
20



25

Verbindung 12

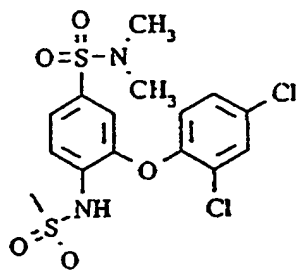
30



35

Verbindung 13

40



45

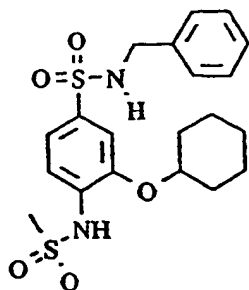
Verbindung 14

50

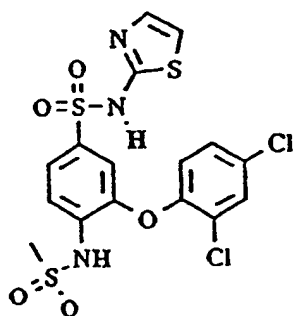
55

60

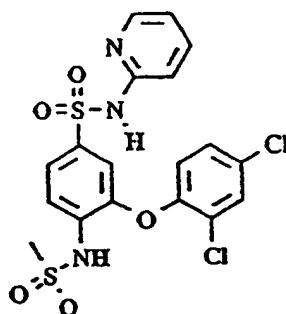
65



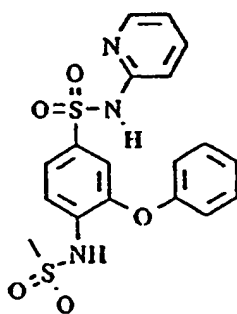
Verbindung 15



Verbindung 16



Verbindung 17



Verbindung 18

## Beispiel A

## Humaner Cox-2 Test

Zellen einer humanen monocytoiden Zell Linie werden mit LPS stimuliert (Brutschrank bei 37°C, 5% CO<sub>2</sub> angereicherte Atmosphäre und annähernd 100% Luftfeuchtigkeit), um COX-2 zu induzieren. Danach wird das Kulturmedium (RPMI 1640 angereichert mit 10% FCS, 2 mM Glutamin, 10 000 U/ml Penicillin, 10 ng/ml Streptomycin und 1 mM Pyruvat) erneuert und potentielle Hemmstoffe der Cyclooxygenase-2, gelöst in Kulturmedium oder in Phosphat gepufferte Saline oder in irgendeinem anderen Zellkultur-verträglichen Lösungsmittel, hinzugefügt und eine halbe Stunde wie oben beschrieben inkubiert. Arachidonsäure wird hinzupipettiert und 15 Minuten weiter inkubiert. Der Kulturüberstand der Zellen wird abgehoben und auf seinen Gehalt an Produkten des Cyclooxygenasestoffwechsels (z. B. Prostaglandin E<sub>2</sub>, Prostaglandin F<sub>1α</sub>, Thromboxan B<sub>2</sub>) hin mittels

ELISA gemessen.

## Beispiel B

## Humaner Cox I-Test

5

Die Hemmung der Arachidonsäure-induzierten Aggregation von gewaschenen humanen Thrombozyten wurde als Testsystem für eine Abschätzung der Hemmung der Cyclooxygenase 1 verwendet. Die Testsubstanzen wurden einer Thrombozytensuspension bei 37°C zwei Minuten vor Zugabe der Arachidonsäure (10 µM Endkonzentration) zugesetzt und der Aggregationsverlauf mittels Aggregometer registriert. Mit Hilfe einer Konzentrations-Wirkungskurve wurde die Konzentration der Testsubstanz bestimmt, bei der 50% Aggregation gemessen wurden (IC50).

Die Ergebnisse der beiden Tests, sowie die daraus ermittelte Selektivität ist in Tabelle 1 angegeben.

Verbindung	COX I IC50 µM	COX II IC50 µM	COX I/COX II
1	≥ 40	0,10	≥ 400

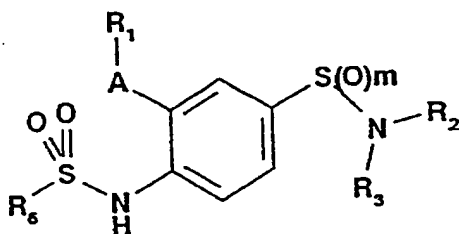
15

20

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I

25



30

35

in der

A Sauerstoff, Schwefel oder NH,

R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Alkyl, CF<sub>3</sub> oder Alkoxy substituierter Cycloalkyl-, Aryl- oder HeteroarylrestR<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gegebenenfalls polyfluorierten Alkylrest, einen Aralkyl-, Aryl- oder Heteroarylrest oder einen Rest (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X,

oder

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gemeinsam mit dem N-Atom einen drei bis siebengliedrigen, gesättigten, teilweise oder vollständig ungesättigten Heterocyclus mit einem oder mehreren Heteroatomen N, O, oder S, der gegebenenfalls durch Oxo, einen Alkyl-, Alkylaryl- oder Arylrest oder einen Rest (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X substituiert sein kann, wobei X Halogen, NO<sub>2</sub>, -OR<sub>4</sub>, -COR<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -OCO<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -CN, -CONR<sub>4</sub>OR<sub>5</sub>, -CONR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -SR<sub>4</sub>, -S(O)R<sub>4</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>, -NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, -NHC(O)R<sub>4</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>4</sub>

45

R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander Wasserstoff, Alkyl, Aralkyl oder Aryl,

n eine ganze Zahl von 0 bis 6,

R<sub>6</sub> einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 C-Atomen, der gegebenenfalls durch Halogen oder Alkoxy ein- oder mehrfach substituiert sein kann, und

50

m eine ganze Zahl von 0 bis 2

bedeuten,

und deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der R<sub>1</sub> einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogen, Methoxy, Methyl oder Ethyl substituierten Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Phenyl-, Pyridyl-, Thienyl- oder Thiazolylrest bedeutet.

55

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, in der R<sub>1</sub> einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest, einen 2,4-Dichlorphenylrest oder einen 2,4-Difluorphenylrest bedeutet.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1.

60

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zu Behandlung und Linderung von Krankheiten oder Störungen, die durch Hemmung des Enzym Cyclooxygenase II geheilt oder gelindert werden können.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung oder Linderung von entzündlichen Prozessen.

65

7. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 als Mittel zur Behandlung von Schmerzen.

- Leerseite -

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-72979

(43)公開日 平成6年(1994)3月15日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 237/10		7106-4H		
A 6 1 K 31/165	A C L	8413-4C		
31/18		8413-4C		
31/34		9360-4C		
31/38		9360-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全 25 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-171521

(22)出願日 平成4年(1992)6月8日

(71)出願人 000226541

日高 弘義

愛知県名古屋市天白区八幡山1101番地の1  
タウン上八事5棟104号

(72)発明者 日高 弘義

愛知県名古屋市天白区八幡山1101の1 (5  
-104)

(72)発明者 石川 智彦

愛知県名古屋市昭和区北山町3丁目22番地  
2 シャトレ北山217号

(74)代理人 弁理士 中本 宏 (外2名)

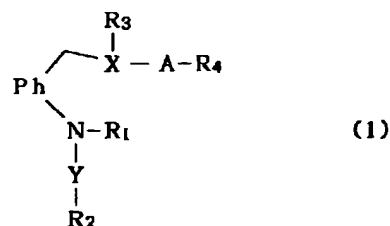
(54)【発明の名称】 アミノベンジル誘導体

(57)【要約】

【目的】 下記一般式で示す化合物及び酸付加塩並びに該化合物を有効成分とする抗潰瘍剤を提供する。

【構成】 下記一般式 (式中、 $R_1$  は水素原子又は非置換又は置換された低級アルキル基を； $R_2$  は非置換又は置換されたキノリル、イソキノリル、フェニル又は低級アルキル基を； $R_3$  は水素原子又はメチル基を； $R_4$  は非置換又は置換されたフェニルおよびトリアゾリル、もしくはピリジノ、フロイル、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Xは窒素原子、硫黄原子、ピペラジノ又はスルフィニル基を；Yはスルホニル又はカルボニル基を；Aはメチレン、エチレンオキシ、エチレンチオ、エチレンスルフィニル又はプロペニレン基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。) で表されるアミノベンジル化合物。

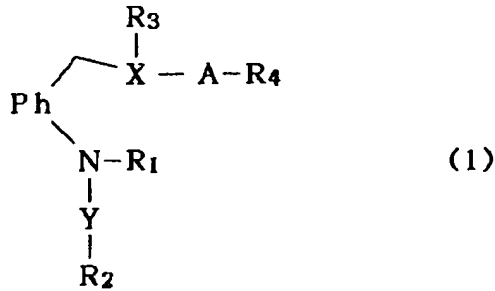
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式（1）

【化1】



（式中、 $\text{R}_1$  は水素原子又は非置換又はヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルフェニル、グアニジノ、ピペラジノ、ピリジノ、又はピロリジニルで置換された低級アルキル基を； $\text{R}_2$  は非置換又はニトロ、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン又はアセチルで置換されたキノリル、イソキノリル、フェニル又は低級アルキル基を； $\text{R}_3$  は水素原子又はメチル基を； $\text{R}_4$  は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニルおよびトリアゾリル、もしくはピリジノ、フロイル、チエニル、フリル又は低級アルキル基を； $\text{X}$  は窒素原子、硫黄原子、ピペラジノ又はスルフィニル基を； $\text{Y}$  はスルホニル又はカルボニル基を； $\text{A}$  はメチレン、エチレンオキシ、エチレンチオ、エチレンスルフィニル又はプロペニレン基を； $\text{Ph}$  は非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す）で表される新規アミノベンジル化合物。

【請求項2】 請求項1記載の一般式（1）で表されるアミノベンジル化合物及びその生理学的に許容しうる酸付加塩を有効成分とする抗潰瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はアミノベンジルを基本骨格とする誘導体を有効成分とする抗潰瘍作用に有用な新規アミノベンジル化合物に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来よりの制酸剤、抗ペプシン剤、抗コリン剤、抗ガストリン剤に加え強力な酸分泌抑制作用を有する米国特許第3950333号明細書記載の1-シアノ-2-メチル-3-〔2-〔〔（5-メチル-4-イミダゾリル）メチル〕チオ〕エチル〕グアニジン（一般名 シメチジン）、特開平2-178号公報、特開平2-72177号公報等記載のヒスタミン $\text{H}_2$  受容体（ $\text{H}_2$  ブロッカー）の登場により消化性潰瘍の治療は大きく変わった。また近年 $\text{H}_2$  ブロッカーよりもさらに強力な酸分泌抑制作用を有する特開昭54-14178号公報記載の（±）-5-メトキシ-2-〔〔（4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジル）メチル〕-スルフィニル〕ベンズイミダゾール（一般名 オメプラゾール）、特開昭61-60600号公報、特開平2-49774号公報、特開平2-49792号公報等記載のベンズイミダゾール誘導体のプロトンポンプインヒビターが登場し、消化性潰瘍の治療法でさらに大きい成果を上げようとしている。

【0003】

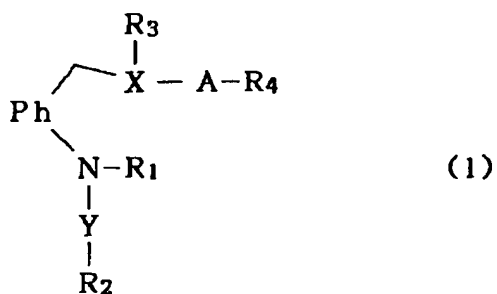
【発明が解決しようとする課題】 前記経緯に鑑み、消化性潰瘍に対するヒスタミン $\text{H}_2$  受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤はその強力な酸分泌抑制作用による治療効果発現の速さにより、高治療率をもたらすと共に難治性潰瘍の治療にも好結果を示した。しかし、潰瘍治療に大きなインパクトを与えたものの、投与中止後の高い再発率がヒスタミン $\text{H}_2$  受容体拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤ともに大きな問題となっている。また消化性潰瘍剤が長期にわたって広く使用されるにあたり、プロトンポンプ阻害剤の強力な酸分泌抑制作用により、長期間に渡りつくりだされる低もしくは無酸性状態の本来の胃に対する生理機能、特に壁細胞機能に及ぼす影響や血中ガストリン上昇を介したラット胃粘膜カルチノイド腫瘍等の発生から示唆される腫瘍催起性、また局所的及び全身的影響とその長期安全性に関する懸念が、未だ残された問題となっている。本発明は従来の胃酸分泌抑制剤、プロトンポンプ阻害剤の有するすぐれた治療効果を助長あるいは維持しつつ、これらの薬剤の懸念される副作用を解決することを目的としたスルホンアミド基又はカルボニルアミド基を含有する新規アミノベンジル化合物に関する。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 ところで、完成された抗潰瘍剤として登場して来たヒスタミン $\text{H}_2$  受容体拮抗剤およびプロトンポンプ阻害剤について、その作用機序から鑑み長期使用における副作用が懸念されている現状を顧み、これらの副作用を伴わず、また、粘膜保護作用（サイトプロテクション）も合わせ持つ、優れた効果を発揮する化合物を探索していたところ、本発明者等が先に主に循環系に作用する血管平滑筋弛緩及び血小板凝集抑制効果を有する化合物の開発を行い特願平2-419280号として出願した化合物を基本骨格とする誘導体の一部にその曙光を見いだした。更に動物試験において抗潰瘍効果を確認し本発明を完成させたものである。

【0005】 本発明は、下記の一般式（1）で示されるアミノベンジルを基本骨格とする化合物又はその生理学的に許容しうる酸付加塩ならびに該化合物又は酸付加塩を有効成分とする抗潰瘍剤に関する。

【化2】



(式中、 $\text{R}_1$  は水素原子又は非置換又はヒドロキシ、アミノ、ジメチルアミノ、メトキシカルボニルフェニル、グアニジノ、ピペラジノ、ピリジノ、又はピロリジニルで置換された低級アルキル基を； $\text{R}_2$  は非置換又はニトロ、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン又はアセチルで置換されたキノリル、イソキノリル、フェニル又は低級アルキル基を； $\text{R}_3$  は水素原子又はメチル基を；

$\text{R}_4$  は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニルおよびトリアゾリル、もしくはピリジノ、フロイル、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Xは窒素原子、硫黄原子、ピペラジノ又はスルフィニル基を；Yはスルホニル又はカルボニル基を；Aはメチレン、エチレンオキシ、エチレンチオ、エチレンスルフィニル又はプロペニレン基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す)で表される新規アミノベンジル化合物。

【0006】本発明の一般式(1)で示され具体的化合物としては、下記に記載する次の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

【0007】

【表1】

表 1

	X	Y	A	R1	R2	R3	R4
(1)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	5-iq	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(2)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	m-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(3)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	4-ピリジノ
(4)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2-7044
(5)	N	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(6)	N	CO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(7)	N	CO	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(8)	N	CO	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(9)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(10)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> -p-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(11)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(12)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -4-ピペラジノ	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(13)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -1-ピリジニル	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(14)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -2-ピリジノ	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(15)	SO	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(16)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(=NH)NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(17)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(18)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> SO	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(19)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	B-Cl <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(20)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> S	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub> -Tr
(21)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	8-キノリル	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(22)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	8-キノリル	CH <sub>3</sub>	2-Me <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
(23)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	8-キノリル	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(24)	PY	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	8-キノリル	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

【0008】ただし上記表1で使われたPYはピペラジンを、iqはイソキノリンを、Trは1, 2, 4-トリアゾール-3-イルを、Bは2, 4, 6を、Z-Me<sub>2</sub>

は3, 5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を表す。

【0009】

【表2】



表 2

	X	Y	A	R1	R2	R3	R4
(25)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	8-キノリル	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(26)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	8-キノリル	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(27)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	N-Ac-T-iq	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(28)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(29)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2-チエニル
(30)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2-7リル
(31)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-7リル
(32)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(33)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(34)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(35)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2,4,6-Cl <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(36)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(37)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(38)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(39)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(40)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

【0010】ただし上記表2の(36)、(37)、(38)および(39)は、一般式(1)のPhが3,4-ジメトキシフェニルを表し、その他はすべてPhがフェニルを表す。またN-Ac-T-iqはN-アセチルテトラヒドロイソキノリンを表す。

【0011】前記化合物のNMRを記載する。( )内の番号は実施例番号を示す。

【0012】化合物(1)

2.18 (3H, s), 2.74~2.84 (2H, m), 3.45~3.52 (2H, m), 3.70~3.89 (3H, m), 6.61 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.93 (1H, t, J=6.8 Hz), 7.00~7.20 (2H, m), 7.21~7.24 (3H, m), 7.44~7.55 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=7.6 Hz), 8.07 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.20 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.31 (1H, d, J=7.3 Hz), 9.31 (1H, s)

【0013】化合物(2)

2.35 (3H, s), 2.72~2.87 (2H, m), 3.38~3.44 (3H, m), 3.37~

3.80 (3H, m), 6.59 (1H, d, J=7.81 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.7 Hz), 7.24~7.32 (6H, m), 7.70 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.55 (1H, s)

【0014】化合物(3)

2.24 (3H, s), 2.77 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.23~3.32 (1H, m), 3.68 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.72 (2H, m), 3.80~3.89 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.05 (1H, d, J=14.5 Hz), 6.55 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.93 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.08~7.18 (2H, m), 7.31 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.45~7.56 (1H, m), 7.63~7.79 (2H, m), 7.85 (1H, m), 7.63~7.79 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=8.9 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.2 Hz)

【0015】化合物(4)

2.04 (3H, s), 3.02~3.14 (2H, br s), 3.16~3.30 (1H, m), 3.32~

3. 43 (2H, brs), 3. 78~3. 87 (1H, m), 3. 89 (3H, s), 6. 40~6. 54 (1H, m), 6. 54~6. 63 (1H, m), 6. 97 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 01~7. 22 (1H, m), 7. 24~7. 40 (2H, m), 7. 41~7. 54 (1H, m), 7. 62 (2H, d, J=9. 2Hz), 7. 62~7. 71 (1H, m)

【0016】化合物 (5)

2. 34 (3H, s), 2. 82 (2H, t, J=5. 2Hz), 3. 45 (2H, s), 3. 65 (2H, s), 4. 03 (2H, t, J=5. 2Hz), 6. 75 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 22 (2H, d, J=5. 2Hz), 6. 75 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 22 (2H, t, J=5. 2Hz), 7. 01 (1H, bt), 7. 12 (1H, bd), 7. 30 (1H, bt), 8. 29 (1H, bd), 11. 0 (1H, bs)

【0017】化合物 (6)

2. 28 (3H, s), 2. 63 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 02 (2H, t, J=6. 6Hz), 3. 56 (3H, s), 7. 0 (1H, bt), 7. 05 (1H, bd), 7. 10 (2H, d, J=8. 5Hz), 7. 3 (1H, bt), 8. 25 (1H, bd), 10. 8 (1H, bd)

【0018】化合物 (7)

2. 24 (3H, s), 3. 20 (2H, d, J=6. 6Hz), 3. 61 (2H, s), 4. 25 (2H, s), 6. 25 (1H, dd, J=15. 8, 6. 6Hz), 6. 48 (1H, d, J=15. 8Hz), 7. 03 (1H, bt), 7. 15 (1H, bd), 7. 3 (1H, bt), 8. 25 (1H, bd), 11. 16 (1H, bs), 7. 25 (4H, bs)

【0019】化合物 (8)

2. 23 (3H, s), 3. 19 (2H, d, J=6. 6Hz), 3. 53 (2H, s), 3. 56 (2H, s), 6. 25 (1H, dd, J=16. 1Hz, 6. 6Hz), 6. 48 (1H, d, J=16. 1Hz), 7. 0 (1H, bt), 7. 12 (1H, bd), 7. 3 (1H, bt), 8. 26 (1H, bd), 7. 26 (4H, bs), 11. 08 (1H, bs)

【0020】化合物 (9)

2. 3 (3H, s), 2. 4~2. 7 (2H, br), 2. 6~2. 7 (2H, complex), 3. 0~3. 2 (2H, complex), 3. 2~3. 3 (1H, complex), 3. 5 (1H, d, J=14. 2Hz), 3. 85 (1H, complex), 3. 89 (3H, s), 4. 1 (1H, complex), 4. 13 (1H, d, J=14. 2Hz), 6. 5 (1

H, d, J=6. 9Hz), 6. 95 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 15 (1H, dt J=1. 6, 7. 6Hz), 7. 21 (2H, d, J=6. 7Hz), 7. 25 (2H, d, J=6. 7Hz), 7. 2~7. 3 (1H), 7. 55 (2H, J=8. 9Hz), 7. 6 (1H, bd)

【0021】化合物 (10)

2. 0 (3H, s), 2. 40 (2H, t, J=5. 6Hz), 3. 1 (1H, d, J=15Hz), 3. 7 (1H, d, J=15Hz), 3. 85 (2H, t, J=5. 6Hz), 3. 87 (3H, s), 4. 62 (2H, s), 4. 70 (1H, d, J=13. 9Hz), 5. 30 (1H, d, J=8. 9Hz), 6. 75 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 22 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 25 (1H, d, J=8. 3Hz), 7. 25~7. 4 (2H, complex), 7. 65 (1H, bd), 7. 90 (2H, d, J=8. 3Hz)

【0022】化合物 (11)

2. 14 (3H, s), 2. 26 (3H, s), 2. 67~2. 80 (4H, m), 2. 92~3. 00 (1H, m), 3. 24~3. 34 (2H, m), 3. 88 (3H, s), 3. 90~3. 92 (1H, m), 4. 32~4. 48 (2H, m), 6. 49 (1H, d, J=7. 9Hz), 6. 95 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 14 (2H, t, J=7. 9Hz), 7. 29~7. 32 (1H, m), 7. 56 (2H, d, J=7. 9Hz)

【0023】化合物 (12)

2. 26 (3H, s), 2. 28~2. 32 (4H, m), 2. 46~2. 56 (1H, m), 2. 76~2. 79 (4H, m), 3. 30~3. 38 (1H, m), 3. 79 (2H, d, J=6. 3Hz), 3. 86 (3H, s), 3. 89~3. 97 (1H, m), 6. 23~6. 33 (1H, m), 6. 51 (1H, d, J=6. 9Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 09 (1H, t, J=7. 5Hz), 7. 24~7. 30 (7H, m), 7. 59 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 72 (1H, d, J=7. 6Hz)

【0024】化合物 (13)

1. 68 (4H, brs), 2. 26 (3H, s), 2. 40 (5H, brs), 2. 58~2. 68 (1H, m), 3. 19 (2H, d, J=5. 61Hz), 3. 29~3. 39 (1H, m), 3. 81 (1H, d, J=8. 91Hz), 3. 84 (3H, s), 3. 87~3. 97 (1H, m), 6. 23~6. 34 (1H, m), 6. 51 (1H, d, J=16. 1Hz), 6. 58 (1H, d, J=7. 92Hz), 6. 71 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 08 (1H, t,

J=8.0Hz), 7.23~7.33 (6H, m), 7.58 (2H, d, J=8.91Hz), 7.76 (1H, d, J=6.27Hz)

【0025】化合物(14)

2.24 (3H, s), 2.99~3.08 (4H, m), 3.16 (2H, d, J=5.94Hz), 3.59~3.74 (1H, m), 3.85 (3H, s), 4.12~4.23 (1H, m), 6.21~6.32 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=15.83Hz), 6.61 (1H, d, J=6.92Hz), 6.92 (2H, d, J=8.9Hz), 7.09~7.19 (4H, m), 7.22~7.34 (4H, m), 7.57 (3H, d, J=8.9Hz), 7.75 (1H, d, J=6.9Hz), 8.43 (1H, d, J=4.61Hz)

【0026】化合物(15)

2.82 (2H, bt), 3.15~3.3 (1H, complex), 3.5~3.7 (2H, complex), 3.85 (1H), 3.9 (3H, s), 4.5 (1H, d, J=14.2Hz), 4.4~4.5 (1H, complex), 5.4 (1H, d, J=14.2Hz), 6.5 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz), 6.92 (2H, d, J=13.2Hz), 6.96 (2H, d, J=13.2Hz), 7.2 (1H, dt, J=1.3, 7.5Hz), 7.3 (2H, d, J=13.2Hz), 7.37 (1H, dt, J=1.3, 7.5Hz), 7.45 (2H, d, J=13.2Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz)

【0027】化合物(16)

2.32 (3H, s), 2.6~2.8 (2H, complex), 2.8~2.9 (2H, complex), 3.15~3.3 (1H, complex), 3.53 (1H, d, J=13.9Hz), 3.8~3.9 (1H, complex), 3.88 (3H, s), 3.13 (2H, bt), 3.25 (1H, d, J=13.9Hz), 6.5 (1H, dd, J=1.0, 7.5Hz), 6.85 (2H, d, J=8.9Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9Hz), 7.15 (1H, dt, J=1.3, 7.5Hz), 7.2 (2H, d, J=8.9Hz), 7.38 (1H, dt, J=1.0, 7.5Hz), 7.55 (2H, d, J=8.9Hz), 7.63 (1H, dd, J=1.3, 7.5Hz)

【0028】化合物(17)

2.23 (3H, s), 2.6 (2H, t, J=6.9Hz), 2.73 (2H, t, J=6.0Hz), 3.0 (2H, t, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 3.60 (2H, t, J=6.0Hz), 3.85 (3H, s), 6.89 (2H, d, J=8.9Hz)

z), 6.9~7.0 (1H, complex), 7.0 (1H, bs), 7.21 (4H, s), 7.2~7.3 (2H), 7.5 (2H, d, J=8.9Hz)

【0029】化合物(18)

2.23, 2.29 (3H, s), 2.6~2.8 (3H, complex), 4.1 (1H, d, J=14.2Hz), 3.7~3.9 (2H, complex), 4.1 (1H, d, J=14.2Hz), 6.5 (1H, complex), 6.95 (2H, d, J=7.9Hz), 7.15 (1H, t, J=7.6Hz), 7.3 (1H, bt), 7.4~7.7 (7H, complex)

【0030】化合物(19)

2.23 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=5.94Hz), 3.12~3.31 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=14.19Hz), 3.77~3.87 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=14.2Hz), 6.25~6.35 (1H, m), 6.48~6.51 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.92Hz), 7.23~7.36 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.9Hz), 7.55 (2H, d, J=8.91Hz), 7.55 (2H, d, J=8.91Hz), 7.66 (1H, d, J=7.59Hz)

【0031】化合物(20)

2.25 (3H, s), 2.73 (2H, t, J=6.9Hz), 3.37 (2H, t, J=6.9Hz), 3.51 (2H, s), 3.58 (3H, s), 3.65 (4H, bs), 3.85 (3H, s), 6.9 (2H, d, J=6.9Hz), 6.85~6.95 (1H), 7.05 (1H, bs), 7.21 (2H, d, J=5.3Hz), 7.55 (2H, d, J=6.91Hz), 8.15 (1H, s)

【0032】化合物(21)

2.33 (3H, s), 2.91 (1H, q, J=6.6, 6.27, 6.27Hz), 3.00 (1H, q, J=6.27, 6.27, 6.6Hz), 3.09 (1H, d, J=12.21Hz), 3.39~3.55 (2H, m), 3.79~3.86 (1H, m), 4.16~4.33 (2H, m), 4.98~5.04 (1H, m), 4.16~4.33 (2H, m), 4.98~5.04 (1H, m), 5.09 (1H, d, J=12.2Hz), 6.34 (1H, d, J=7.92Hz), 6.87~6.96 (4H, m)

【0033】化合物(22)

2.32 (3H, s), 2.90 (1H, q, J=6.27, 6.6, 6.6Hz), 2.99 (1H, q, J=6.6, 6.27, 6.26Hz), 3.08 (1H, d, J=12.54Hz), 3.41~3.55 (2H, m), 3.77 (6H, s), 4.16~4.

3.0 (2H, m), 3.77 (6H, s), 4.16~4.30 (2H, m), 4.97~5.03 (1H, m), 5.08 (1H, d, J=12.53Hz), 6.08 (1H, t, J=1.98Hz), 6.15 (1H, d, J=12.53Hz), 6.35 (1H, d, J=7.59Hz), 6.89 (1H, t, J=8.57Hz), 7.15 (1H, d, J=7.26Hz), 7.26~7.29 (1H, m), 7.46 (1H, t, J=7.92Hz), 7.55 (1H, q, J=4.29, 3.96, 4.29Hz), 8.01 (1H, d, J=6.93Hz), 8.14 (1H, d, J=7.92Hz), 8.26 (1H, d, J=8.25Hz), 9.10 (1H, d, J=3.96Hz)

【0034】化合物(23)

2.12 (3H, s), 2.52 (2H, q, J=5.94, 6.6, 6.27Hz), 3.33 (1H, d, J=14.52Hz), 3.73 (1H, d, J=14.52Hz), 3.98 (2H, t, J=5.94Hz), 4.08~4.15 (1H, m), 4.34~4.42 (1H, d, J=7.92Hz), 6.87 (2H, d, J=8.58Hz), 6.94 (2H, d, J=6.93Hz), 7.17~7.29 (5H, m), 7.43 (1H, t, J=7.59Hz), 7.53~7.63 (2H, m), 7.97 (1H, d, J=8.25Hz), 7.13 (1H, d, J=8.25Hz), 8.24 (1H, d, J=8.25Hz), 9.14 (1H, d, J=4.24Hz)

【0035】化合物(24)

2.55 (4H, s, br), 2.70 (4H, s, br), 3.26 (2H, d, J=6.59Hz), 3.38 (2H, s), 6.27 (0.5H, t, J=6.93Hz), 6.33 (0.5H, t, J=6.6Hz), 6.57 (1H, d, J=15.84Hz), 6.82~6.93 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.76Hz), 7.20~7.25 (2H, m), 7.32 (2H, t, J=7.26Hz), 7.40 (2H, d, J=7.59Hz), 7.46 (1H, q, J=7.59Hz), 7.46 (1H, q, J=4.29, 4.29, 3.96Hz), 7.58 (2H, q, J=7.92, 7.59, 8.24Hz), 7.99 (1H, d, J=8.24Hz), 8.20 (1H, d, J=8.24Hz), 8.53 (1H, d, J=7.26Hz), 9.06 (1H, d, J=4.29Hz)

【0036】化合物(25)

3.13 (2H, d, J=7.26Hz), 3.51 (2H, s), 6.01~6.12 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=15.84Hz), 6.98~7.14 (3H, m), 7.20~7.33 (6H, m), 7.54~7.64 (2H, m), 8.04 (1

H, d, J=8.25Hz), 8.29 (1H, d, J=8.24Hz), 8.40 (1H, d, J=7.26Hz), 8.92 (1H, s, br), 9.13 (1H, d, J=4.29Hz)

【0037】化合物(26)

3.26 (2H, d, J=7.25Hz), 3.62~3.72 (3H, m), 4.11~4.19 (1H, m), 4.18 (1H, d, J=12.86Hz), 4.47~4.55 (1H, m), 6.11~6.22 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=15.73Hz), 6.63 (1H, d, J=7.91Hz), 6.92 (1H, t, J=7.58Hz), 7.17~7.38 (8H, m), 7.45 (2H, q, J=4.29, 3.96, 4.29Hz), 7.57 (1H, q, J=4.29, 3.96, 4.29Hz), 8.01 (1H, d, J=8.25Hz), 8.18 (1H, d, J=7.59Hz), 8.28 (1H, d, J=8.58Hz), 9.13 (1H, d, J=4.29Hz)

【0038】化合物(27)

2.19 (3H, s), 2.92~3.00 (2H, m), 3.26 (1H, d, J=6.92Hz), 3.36 (1H, s), 4.66~4.78 (2H, m), 6.17~6.22 (1H, m), 6.46 (1H, d, J=15.5Hz), 6.76~6.85 (2H, m), 7.21~7.36 (7H, m), 7.47 (1H, t, J=7.59Hz), 7.67~7.75 (2H, m)

【0039】化合物(28)

2.25 (3H, s), 2.61~2.70 (4H, m), 3.12~3.36 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.45 (1H, d, J=14.19Hz), 3.55 (2H, t, J=5.93Hz), 3.76~3.84 (1H, d, J=14.19Hz), 3.55 (2H, t, J=5.93Hz), 3.76~3.84 (1H, m), 3.87 (3H, s), 4.13 (1H, d, J=13.86Hz), 6.53 (1H, d, J=7.92Hz), 6.95 (2H, d, J=8.91Hz), 7.11 (1H, t, J=7.92Hz), 7.29 (1H, t, J=7.90Hz), 7.54 (2H, d, J=8.90Hz), 7.61 (1H, J=7.59Hz)

【0040】化合物(29)

2.22 (3H, s), 2.96 (1H, d, J=12.2Hz), 3.15 (2H, d, J=5.94Hz), 3.20~3.33 (2H, m), 3.50~3.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00~4.15 (2H, m), 4.90 (1H, d, J=12.2Hz), 6.16~6.38 (2H, m), 6.45 (0.5H, t, J=7.58Hz), 6.6

4 (0.5H, d,  $J=7.59\text{Hz}$ ), 6.92 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.12~7.19 (1H, m), 7.32 (2H, s), 7.42~7.48 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.60~7.74 (1H, m)

【0041】化合物 (30)

2.23 (3H, s), 2.94 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, d,  $J=5.86\text{Hz}$ ), 3.22~3.32 (2H, m), 3.49~3.62 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.02~4.15 (2H, m), 4.92 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ), 6.10~6.38 (2H, m), 6.44~6.60 (1H, m), 6.92 (2H, d,  $J=8.92\text{Hz}$ ), 7.12~7.02 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.43~7.49 (1H, m), 7.54 (2H, d,  $J=8.92\text{Hz}$ ), 7.61~7.76 (1H, m)

【0042】化合物 (31)

3.0 (2H, bt), 3.1~3.4 (2H, complex), 3.5~3.8 (2H, complex), 3.9 (3H, s), 3.93 (1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 3.95~4.1 (1H, complex), 4.23 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.6 (1H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 6.5 (1H, bd), 6.95 (2H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, bt), 7.55 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 7.5~7.6 (1H, complex), 8.22 (1H, bs), 8.3 (1H, bs), 8.3 (1H, bs), 7.2~7.35 (3H, complex)

【0043】化合物 (32)

7.23 (3H, s), 2.82 (1H, t,  $J=5.98\text{Hz}$ ), 3.18~3.28 (3H, m), 3.56~3.84 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (1H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 6.25~6.36 (1H, m), 6.55 (1H, d,  $J=15.84\text{Hz}$ ), 6.96~7.07 (2H, m), 7.20~7.35 (3H, m), 7.44 (1H, d,  $J=8.25\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, t,  $J=7.59\text{Hz}$ )

【0044】化合物 (33)

2.83 (2H, bt), 3.21~3.30 (1H, m), 3.84~3.94 (2H, m), 4.13 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 6.25 (1H, d,  $J=7.52\text{Hz}$ ), 7.18~7.28 (4H, m), 7.34 (1H, t,  $J=7.52\text{Hz}$ ), 7.42~7.46 (4H, m), 7.72 (1H, t,  $J=7.62\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.42~7.46 (4H, m), 7.72 (1H, t,  $J=7.$

62Hz), 7.34 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.34~8.36 (1H, m), 8.50 (1H, d,  $J=7.24\text{Hz}$ )

【0045】化合物 (34)

2.95 (2H, brt), 3.20~3.30 (1H, m), 3.84~3.94 (2H, m), 4.12 (2H, t,  $J=6.32\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, d,  $J=13.82\text{Hz}$ ), 6.54 (1H, d,  $J=7.52\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, t,  $J=7.68\text{Hz}$ ), 7.16~7.20 (2H, m), 7.23~7.34 (4H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.92\text{Hz}$ ), 7.56 (2H, d,  $J=8.92\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=7.56\text{Hz}$ )

【0046】化合物 (35)

2.90 (2H, br, t), 3.20~3.31 (1H, m), 3.84~3.94 (2H, m), 4.14 (2H, t,  $J=6.34\text{Hz}$ ), 4.45 (1H, d,  $J=14.0\text{Hz}$ ), 6.50 (1H, d,  $J=7.92\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.26~7.36 (7H, m), 7.59 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=7.92\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, s)

【0047】化合物 (36)

2.22 (3H, s), 2.80 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 3.03 (1H, dd,  $J=12.54\text{Hz}$ ), 3.16~3.44 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.56 (1H, br, d,  $J=12.54\text{Hz}$ ), 3.85 (3H, s), 3.88 (3H, s), 4.88 (1H, d,  $J=12.21\text{Hz}$ ), 5.84 (1H, s), 6.34~6.45 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=15.84\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 6.95 (2H, d,  $J=8.91\text{Hz}$ ), 7.26 (2H, d,  $J=8.58\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.57\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=8.58\text{Hz}$ )

【0048】化合物 (37)

2.23 (3H, s), 2.80 (1H, d,  $J=12.2\text{Hz}$ ), 3.04 (1H, d,  $J=12.87\text{Hz}$ ), 3.16~3.47 (3H, m), 3.50 (3H, s), 3.64~3.76 (1H, br, s), 3.89 (3H, s), 4.06~4.15 (1H, m), 4.86 (1H, d,  $J=12.54\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, s), 6.33~6.43 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=12.87\text{Hz}$ ), 3.16~3.47 (3H, m), 3.50 (3H, s), 3.64~3.76 (1H, br, s), 3.89 (3H, s), 4.06~4.15 (1H, m), 4.86 (1H, d,  $J=12.54\text{Hz}$ ), 5.80 (1H, s), 6.33~6.43 (1H, m), 6.54 (1H, d,  $J=15.84\text{Hz}$ ),

6. 76 (1H, s), 7. 26 (1H, s), 7. 28 (2H, d, J=7. 26Hz), 7. 38 (2H, d, J=8. 57Hz), 7. 47 (2H, d, J=8. 58Hz), 7. 58 (2H, d, J=8. 25Hz)

【0049】化合物(38)

2. 96 (2H, t), 3. 24 (1H, complex), 3. 52 (3H, s), 3. 86 (3H, s), 3. 87 (3H, s), 3. 86~3. 96 (2H, complex), 4. 08~4. 19 (4H, complex), 4. 30 (1H, d, J=13. 2Hz), 5. 92 (1H, s), 6. 86 (2H, d, J=8. 9Hz), 6. 96 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 08 (1H, s), 7. 23 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 58 (2H, d, J=8. 9Hz)

【0050】化合物(39)

2. 18 (6H, s), 2. 26 (3H, s), 2. 26~2. 36 (1H, m), 2. 44~2. 54 (1H, m), 3. 18 (2H, d, J=6. 27Hz), 3. 13~3. 33 (1H, m), 3. 53 (3H, s), 3. 71 (2H, s), 3. 85 (3H, s), 3. 91 (3H, s), 5. 98 (1H, s), 6. 22~6. 33 (1H, m), 6. 52 (1H, d, J=15. 84Hz), 6. 93 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 27 (6H, m), 7. 59 (2H, d, J

=8. 91Hz)

【0051】化合物(40)

2. 95 (2H, bt), 3. 15~3. 30 (1H, complex), 3. 75~3. 90 (1H, complex), 3. 87 (3H, s), 4. 0, 4. 37 (1H, d, J=13. 5Hz), 4. 1~4. 2 (total 4H, complex), 6. 55 (1H, d, J=7. 5Hz), 6. 85 (2H, d, J=8. 9Hz), 6. 91 (2H, d, J=8. 6Hz), 7. 13 (1H, bt), 7. 2 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 3 (1H, bt), 7. 55 (2H, d, J=8. 9Hz), 7. 65 (1H, dd, J=5. 9, 1. 3Hz)

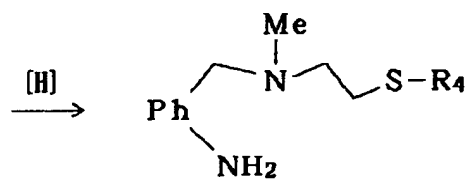
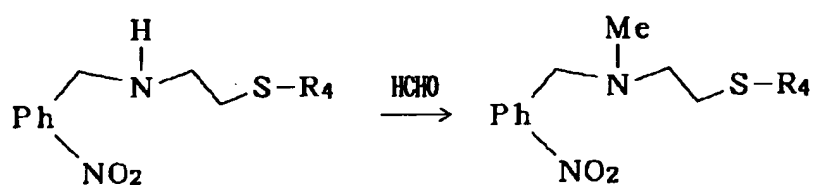
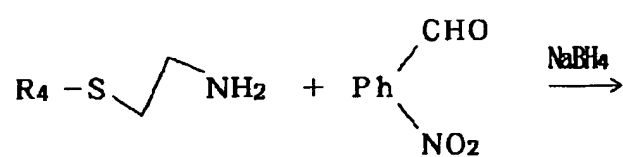
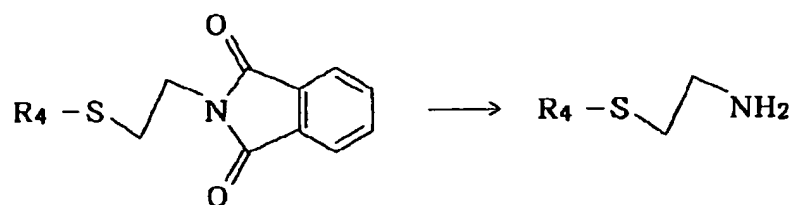
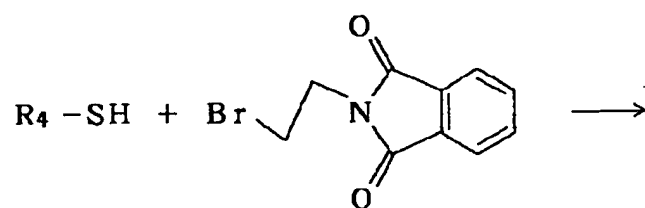
【0052】前記一般式(1)で示されるアミノベンジル誘導体の酸付加塩は、例えばリン酸、塩酸または硫酸等の無機酸、または酢酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸等の有機酸の塩を挙げることができる。

【0053】本発明による一般式(1)の化合物は概説的には下記の方法で製造できる。

【0054】本発明の実施例(9)、(11)、(17)、(18)、(20)は下記の反応式(1)、(2)および(3)で示される方法で製造できる。

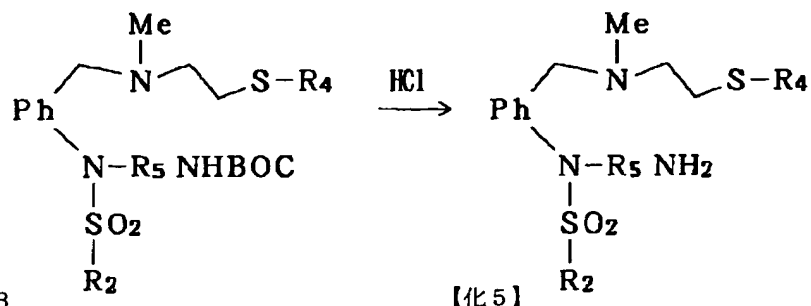
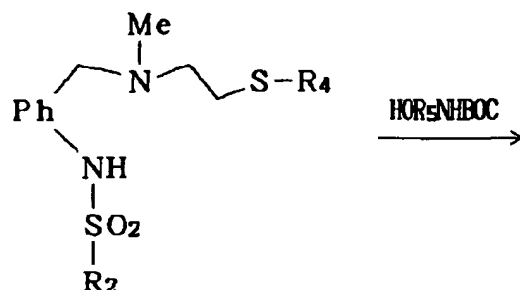
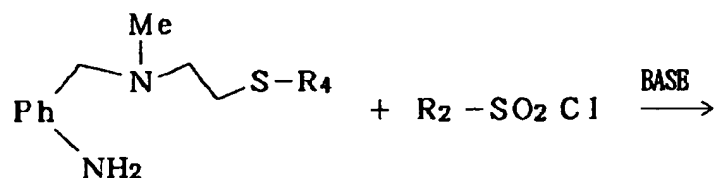
【0055】反応式1

【化3】



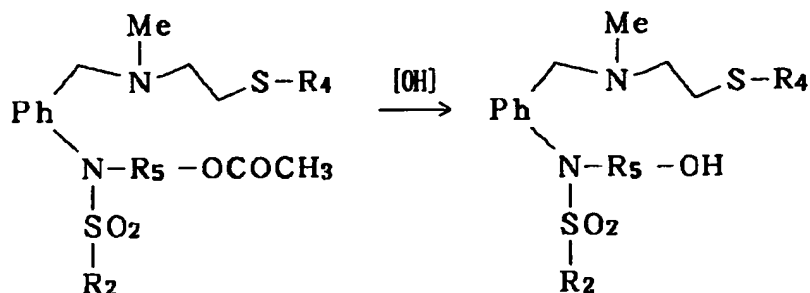
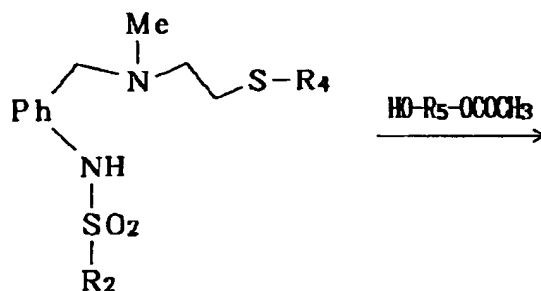
【0056】 反应式2

【化4】



【0057】反応式3

【化5】



【0058】前記反応式に示す化合物の基 $\text{R}_2$ は非置換又はニトロ、メトキシ、アミノ、ヒドロキシ、ハロゲン又はアセチルで弛緩されたキノリル、イソキノリル、フェニル又は低級アルキル基を、 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニルおよびトリアゾリル、もしくはピリジノ、チエニル、フリル又は低級アルキル基を、 $\text{R}_5$ は低級アルキル基を

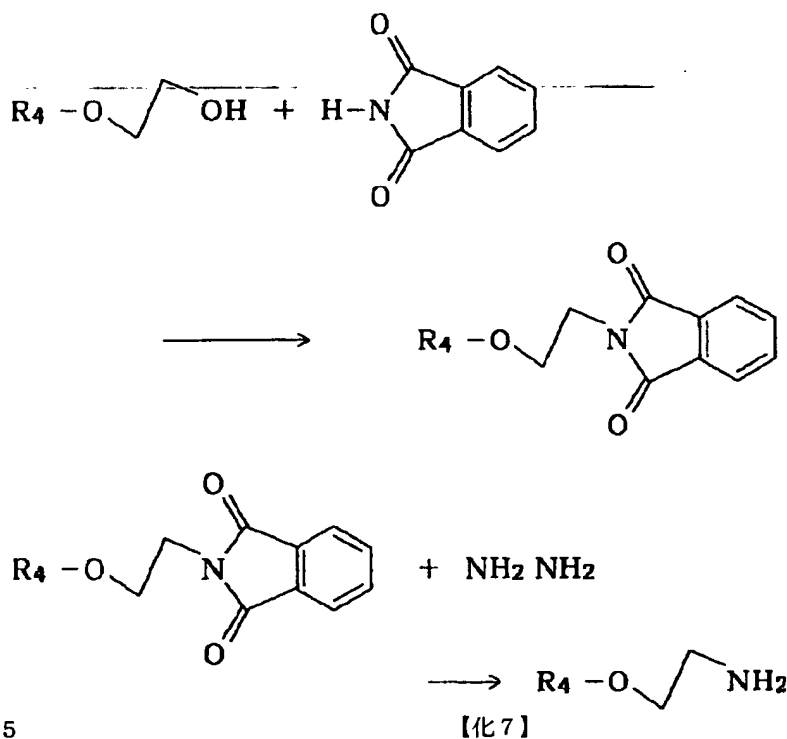
表す。

【0059】本発明による実施例(10)、(16)、(21)、(22)、(23)及び(28)は下記の反応式(4)及び(5)で示される方法で製造できる。

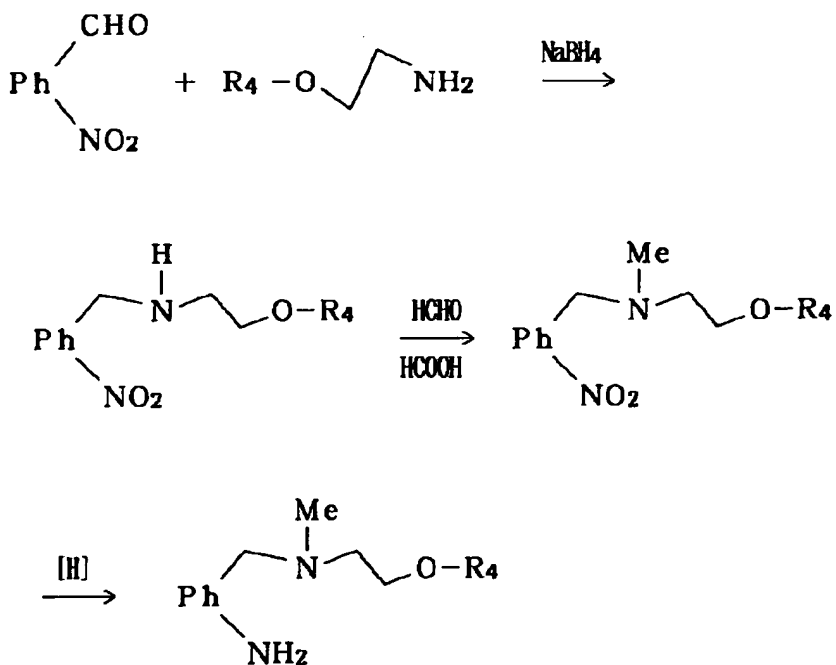
【0060】反応式4

【化6】





【0061】反応式5



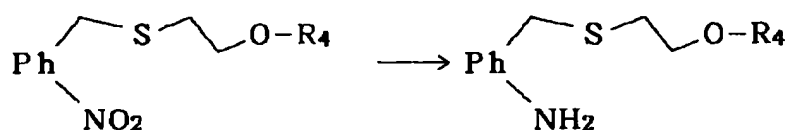
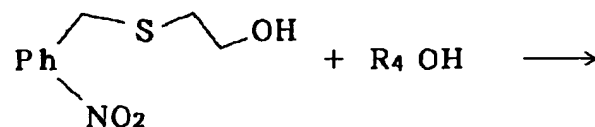
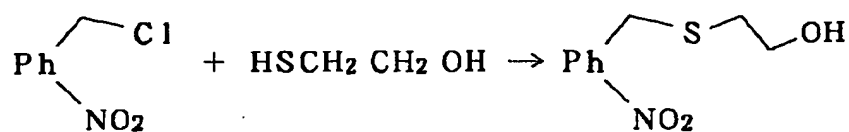
【0062】前記反応式4及び5に示す化合物の基 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニル及びトリアゾリル若しくはピリジノ又はチエニル、フリル又は低級アルキル基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。

【0063】反応式(5)で得られたアミノベンジル化合物は反応式(2)又は(3)に示す反応により、目的

物であるスルホンアミド化合物に導くことができる。

【0064】本発明における実施例(15)、(31)、(33)、(34)、(35)、(38)および(40)は下記の反応式(6)で示される方法で製造できる。

【0065】反応式6  
【化8】



【0066】前記反応式に示す化合物の基 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン、ニトロで置換されたフェニル、トリアゾリル、ピリジノ、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。

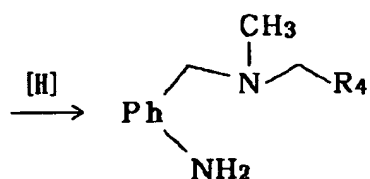
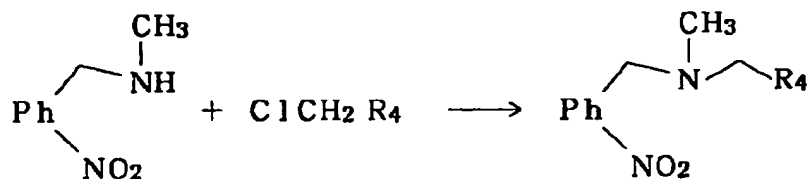
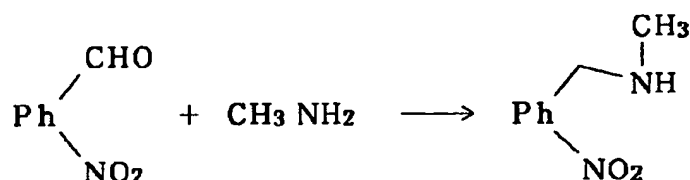
【0067】反応式(6)で得られたアミノベンジル化合物は反応式(2)又は(3)に示す反応により、目的

物であるスルホンアミド化合物に導くことができる。

【0068】本発明における実施例(1)、(2)、(3)および(4)は下記の反応式(7)に示す方法で製造できる。

【0069】反応式7

【化9】



【0070】前記反応式に示す化合物の基 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニル及びトリアゾリル若しくはピリジノ、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。また実施例(4)の化合物は前記反応式(7)の $\text{C1CH}_2\text{R}_4$ の

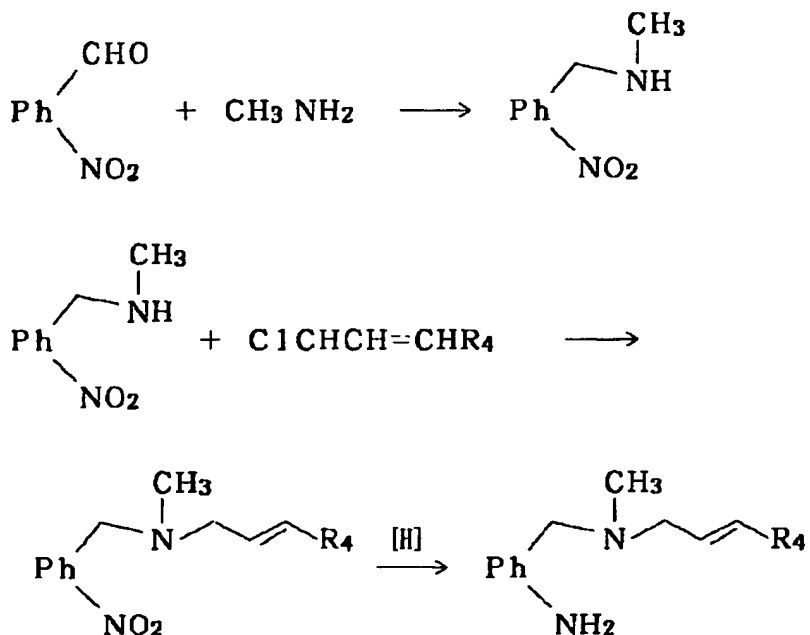
代わりにC1-フロイルを反応させることにより、同様に製造することができる。

【0071】反応式(7)で得られたアミノベンジル化合物は反応式(2)又は(3)に示す反応により、目的物であるスルホンアミド化合物に導くことができる。

【0072】本発明における実施例(12)、(1

3)、(14)、(19)、(24)、(29)、(39)、(32)、(36)、(37)および(39)は下記の反応式(8)に示す方法で製造できる。

【0073】反応式8  
【化10】

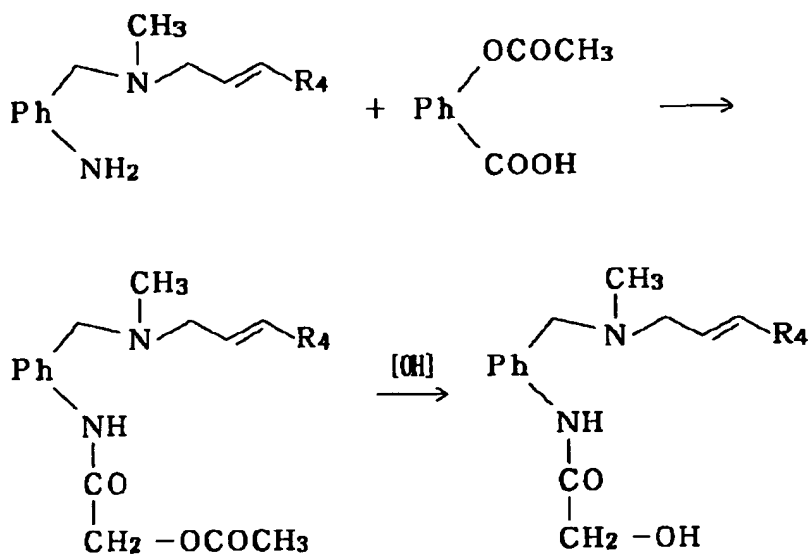


【0074】前記反応式に示す化合物の基 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニル及びトリアゾリル若しくはピリジノ、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。

【0075】反応式(8)で得られたアミノベンジル化合物は反応式(2)又は(3)に示す反応により、目的物であるスルホンアミド化合物に導くことができる。

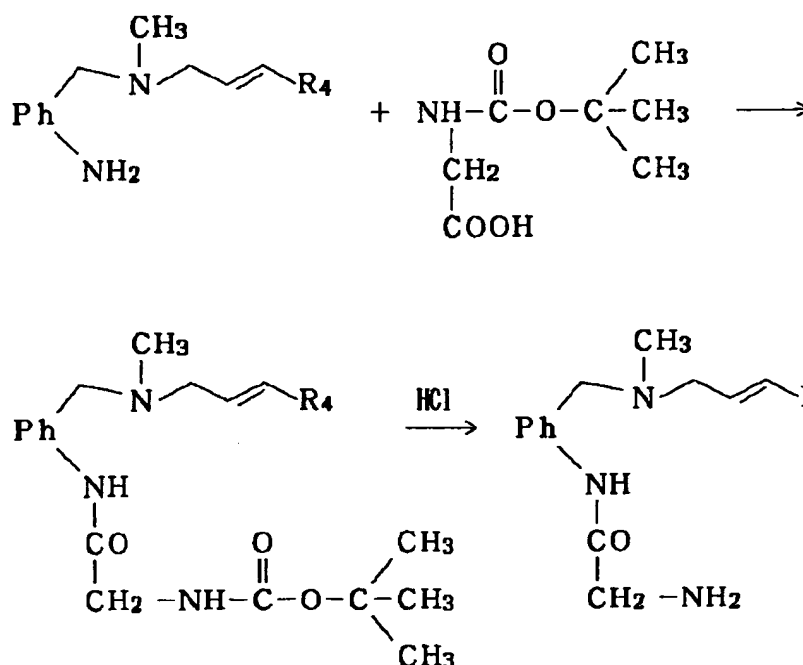
【0076】本発明における実施例(5)、(6)、(7)および(8)のカルボニルアミド系の化合物は、前記反応式(8)で示した製造化合物をカルボニルアミドに転換する為に、下記の反応式(9)及び(10)で示される方法によって製造できる。

【0077】反応式9  
【化11】



【0078】反応式10

【化12】



【0079】前記反応式に示す化合物の基 $\text{R}_4$ は非置換又はメチル、メトキシ、ハロゲン又はニトロで置換されたフェニル及びトリアゾリル若しくはピリジノ、チエニル、フリル又は低級アルキル基を；Phは非置換又はメトキシで置換されたフェニレン基を示す。

【0080】また反応式8で得られたアミノベンジル化合物は反応式(3)及び(7)の化合物を用いることにより、実施例(5)及び(6)を製造できる。

【0081】本発明に於けるスルホンアミド化反応又はカルボニルアミド化反応は、ピリジン又はトリエチルアミンを単独で用いて反応させるか、又はテトラヒドロフラン、塩化メチレン、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、クロロホルムなどの溶媒でピリジン又はトリエチルアミンを希釈して行うのが好ましく、光延反応(シンセシス、1~28、1981参照)によるアルキル化はテトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレンのごとき非プロトン性の溶媒中で行われるのが好ましい。

【0082】本発明化合物の製造方法の中で使用される保護基については、いずれも通常の化学反応において使用するものであるが、例えばヒドロキシ保護基としては、アセチル、フェニルアセチル、ベンゾイルのごときカルボン酸残基又はテトラヒドロピラニル、p-メトキシベンジル、メトキシエトキシメチル等、又はアミノ保護基としてはアセチル、ベンゾイル、t-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、フタロイル等が用いられる。

【0083】

【実施例】次に前記した化合物を実施例をもって具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。実験例中の融点は精密微量融点測定器MP-I型(石井商店社製)を用い、核磁気共鳴スペクトル(

$^1\text{H-NMR}$ )はEX270(日本電子社製)を用い、分子量はJMS-AX505H(社製)を用い、赤外線吸収スペクトル(IR)はDR-8000(島津製作所社製)を用いて測定した。

【0084】前記反応式(1)または(2)の具体例を下記に示す。

【0085】製造例1 [化合物(9)]

p-クロロチオフェノール18.6g、N-ブromoエチルフタルイミド32.8gをジメチルホルムアミド200mlに溶解し、炭酸カリ21.2gを加え4時間室温で攪拌した。氷水約300mlを加え攪拌し、N-p-クロロフェニルチオエチルフタルイミドの白色結晶を得た。この36gをエタノール：メタノール(1:1)の混液500mlに加え、ヒドラジンヒドレート9.6gを加え5時間加熱還流した。冷却析出した結晶をろ過し、エーテルでよく洗浄し、合わせた有機層を減圧留去し、残渣にエーテルを加え、析出した結晶を再度ろ過し、ろ液を水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去し、p-クロロフェニルチオエチルアミン約6gを得た。この5g及び2-ニトロベンズアルデヒド4.0gをメタノール70mlに溶解し4時間室温で攪拌後、氷浴にて攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム600mgを少量ずつ加えた。減圧下溶媒を留去し残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和食塩水で2回洗浄し、硫酸マグネシウム溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムに付しn-ヘキサン：酢酸エチル(5:1)で溶出させ、N-2-p-クロロフェニルチオエチル-2-ニトロベンジルアミン2.4gを得た。

NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  : 2.84 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.05 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J$

=3.6 Hz), 7.56 (2H, d, J=3.6 Hz)

【0086】さらにこの約2 gに蟻酸20 ml及びホルマリン10 mlを加え、90℃の湯浴上10時間加熱攪拌した。減圧下に留去し水30 mlを加え炭酸水素ナトリウムを加えアルカリ性とし、酢酸エチル50 mlを加え抽出した。水層を再度酢酸エチルで抽出し合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムに付し、ヘキサン：酢酸エチル(9:1)で溶出させ、N-メチル-N-2-p-クロロフェニルチオエチル-o-ニトロベンジルアミン約1.8 g得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.23 (3H, s), 2.62 (2H, bt), 3.0 (2H, bt), 3.80 (2H, s), 7.2 (4H, s), 7.4 (1H, bt), 7.810 (1H, dd, J=1.3, 3.8 Hz)

【0087】この約1.7 gを氷酢酸17 mlに溶解し18%塩酸17 mlを加え、室温で攪拌下、スズ1.7 gを加え1時間後、減圧下酢酸及び水を留去し、炭酸カリでアルカリ性とし、析出した不溶物をシリカゲルを通してろ過しろ液を分液ロートで有機層を分け、水層は酢酸エチルで1回抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。この500 mgをピリジン7 mlに溶解し氷浴攪拌下、p-メトキシベンゼンスルホンクロリド436.5 mg加え、室温で1夜攪拌した。水、酢酸エチル各30 ml加え有機層を取り、水層を酢酸エチルで洗浄後抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムに付し、n-ヘキサン：酢酸エチル(10:2~10:3)で無色油状物のN-メチル-N-2-p-クロロフェニルチオエチル-p-メトキシベンゼンスルホンアミド727 mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.14 (3H, s), 2.55 (2H, bt), 3.0 (2H, bt), 3.19 (2H, s), 3.8 (3H, s), 6.82 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.22 (4H, s), 7.5 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.67 (2H, d, J=8.9 Hz)

【0088】このアミド体700 mgを無水テトラヒドロフラン20 mlに溶解し、2-N-BOC-アミノエタノール355 mg、トリフェニルホスフィン577 mgを加え氷浴攪拌下、ジイソプロピルアゾカルボキシレート445 mgを加えた。室温で一夜攪拌し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムに付した。n-ヘキサン：酢酸エチル(10~20%)の溶出条件で無色油状のN-BOC体が約1 gが得られた。この約800 mgを無水酢酸エチル4 mlに溶解し、4N-塩酸-酢酸エチル混液4 mlを加え、2時間室温で攪拌した。反

応液に重炭酸カリを加え、少量の水を加えてアルカリ性にし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム：メタノール(10:1)で溶出させた無色油状の目的化合物(9) 2-[N-(2-アミノエチル)-N-(4-メトキシベンゼンスルホン)]-アミノ-N-[2-(4-クロロフェニルチオ)]エチル-N-メチル-ベンジルアミンを329 mg得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.3 (3H, s), 2.4~2.7 (2H, br), 2.6~2.7 (2H, complex), 3.0~3.2 (2H, complex), 3.2~3.3 (1H, complex), 3.5 (1H, d, J=14.2 Hz), 3.85 (1H, complex), 3.89 (3H, s), 4.1 (1H, complex), 4.13 (1H, d, J=14.2 Hz), 6.5 (1H, d, J=6.9 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.9 Hz), 7.15 (1H, dt, J=1.6, 7.6 Hz), 7.21 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.25 (2H, d, J=6.7 Hz), 7.2~7.3 (1H), 7.55 (2H, d, J=8.9 Hz), 6.5 (1H, bd)

【0089】前記反応式(8)の具体例を下記に示す。

【0090】製造例2 [化合物(19)]

2-ニトロベンズアルデヒド12 gをメタノール40 mlに溶解し、40%メチルアミン水溶液7.6 mlを加え、室温で2時間攪拌後、氷冷下に攪拌しながら、水素化ホウ素化ナトリウム2.5 gを徐々に加えた。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル400 mlに溶かし、水で2回、飽和食塩水1回で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣12.6 gをテトラヒドロフラン50 mlに溶かしp-クロロシンナミルクロライド15.6 g、炭酸カリウム(無水)11.5 gを加え、室温で16時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル150 mlを加え抽出し、有機層を合わせ水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムに付しヘキサノン-酢酸エチル(4:1)で抽出し、2-ニトロ-N-(4-クロロシンナミル)-N-メチル-ベンジルアミンの淡黄色油状物15.7 gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.20 (3H, s), 3.16 (2H, d, J=6.27 Hz), 3.82 (2H, s), 6.16 (0.5H, t, J=6.6 Hz), 6.22 (0.5H, t, J=6.6 Hz), 6.46 (1H, d, J=15.83 Hz), 7.23~7.29 (4H, m), 7.37 (1H, t, J=7.91 Hz), 7.53 (1H, t, J=7.26 Hz), 7.63 (1H, d, J=6.93 Hz), 7.81 (1H, d, J=7.92 Hz)

【0091】この15.0gを、酢酸150ml及び6N-塩酸150mlに溶かし、氷冷下攪拌しながらスズ15gを徐々に加え2時間後に減圧下溶媒を留去した。後、水250mlを加え炭酸カリウムでアルカリ性とした。析出した不溶物はシリカゲルカラムに付したロートでろ過を行い、ろ液は、分液ロートに付し、有機層を分取し、水層はさらに酢酸エチル150mlにて抽出を行い、有機層を合わせ水2回、飽和食塩水1回で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、2-アミノ-N-(4-クロロシンナミル)-N-メチル-ベンジルアミンの淡黄色油状物13.5gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.22 (3H, s), 3.14 (2H, d, J=6.28Hz), 3.82 (2H, s), 6.20 (0.5H, t, J=6.4Hz), 6.46 (1H, d, J=15.8Hz), 6.60~6.72 (2H, m), 7.02~7.11 (2H, m), 7.19~7.38 (4H, m)

【0092】この1gをピリジン10mlに溶解し、2,4,6-トリクロロベンゼンスルホンクロライド1.07gを加え、氷冷下、14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル100ml、水10ml加え、分液ロートに付し、有機層を分取後、さらに酢酸エチル100mlにて抽出し、有機層を合わせ、水2回、飽和食塩水1回で洗浄後無水マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出した画分より2-[N-(2,4,6-トリクロロベンゼンスルホン)]アミノ-N-(4-クロロシンナミル)-N-メチル-ベンジルアミンの淡褐色油状物1.2gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.25 (3H, s), 3.25 (2H, d, J=6.6Hz), 3.37 (2H, s), 6.29 (0.5H, t, J=6.59Hz), 6.35 (0.5H, t, J=6.6Hz), 6.53 (1H, d, J=15.84Hz), 6.95 (1H, t, J=7.26Hz), 7.04 (1H, d, J=6.27Hz), 7.17 (1H, t, J=6.59Hz), 7.25~7.35 (6H, m), 7.56 (1H, s), 8.29 (1H, s)

【0093】この1.2gをテトラヒドロフラン10mlに溶かし、トリフェニルホスフィン58.5mg、2-ハイドロキシエチル-N-t-ブチルオキシカルボニルアミン360mgを加え、氷冷下攪拌しながら、ジイソプロピルアゾカルボニルアミン451mgをテトラヒドロフラン2mlに溶かした溶液をゆっくりと滴下した。滴下後室温で12時間攪拌し、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-メタノール(100:2)から溶出した分画から黄色油状物を得た。これをメタノール30mlに溶かし2N-塩酸5mlを加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水50ml、酢酸エチル50ml加え、炭酸水

素ナトリウムでアルカリ性にした後、分液ロートにて有機層を分取しさらに水層に酢酸エチル50ml加え抽出した。有機層を合わせ、水飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、目的化合物(19)、2-[N-(2-アミノエチル)-N-(2,4,6-トリクロロベンゼンスルホン)]-アミノ-N-(4-クロロシンナミル)-N-メチル-ベンジルアミンの淡褐色油状物800mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=5.94Hz), 3.12~3.31 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=14.19Hz), 3.77~3.87 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=14.2Hz), 6.25~6.35 (1H, m), 6.48~6.51 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.92Hz), 7.23~7.36 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.91Hz), 7.55 (2H, d, J=8.91Hz), 7.66 (1H, d, J=7.59Hz)

【0094】前記反応式(7)の具体例を下記に示す。

【0095】2-ニトロベンズアルデヒド12gをメタノール40mlに溶解し、40%メチルアミン水溶液7.6mlを加え、室温で2時間攪拌後、氷冷下に攪拌しながら、水素化ホウ素化ナトリウム2.5gを徐々に加えた。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチル400mlに溶かし、水で2回、飽和食塩水1回で洗浄後有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去しN-メチル-2-ニトロベンジルアミンを得た。この約3gをp-クロロベンジルクロライド3.7g、炭酸カリウム(無水)2.9g、ヨウ化ナトリウム3.2gを加え、85~90℃で3時間攪拌した。反応液を氷水50ml中に注ぎ、酢酸エチル50mlで3回抽出した。有機層を合わせ水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムに付しヘキサン-酢酸エチル(4:1)で抽出し、2-ニトロ-N-(4-クロロベンジル)-N-メチル-ベンジルアミンの無色結晶性物質2.6gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.08 (3H, s), 3.48 (2H, s), 3.84 (2H, s), 7.20~7.27 (4H, m), 7.39 (1H, t, J=8.3Hz), 7.54 (1H, t, J=7.31Hz), 7.63 (1H, d, J=7.3Hz), 7.81 (1H, d, J=8.3Hz)

【0096】さらに酢酸12ml及び6N-塩酸12mlに溶かし、氷冷下攪拌しながらスズ1.2gを徐々に加えて還元し、溶媒留去後アルカリ性にし有機層を取り出し、溶媒留去後残渣をピリジン10mlに溶かし、5-イソキノリンスルホンクロライド塩酸塩1.0g加

え氷冷下2時間攪拌し室温で12時間攪拌した。反応液に水30ml、酢酸エチル50ml加え分液ロートで有機層を取り出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムに付しクロロホルム-メタノール(100:2)で抽出し、2-イソキノリンスルホンルアミノ-N-(4-クロロベンジル)-N-メチルーベンジルアミンの淡黄色油状物1.1gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.10 (3H, s), 3.35 (2H, s), 3.51 (2H, s), 7.00~7.09 (3H, m), 7.21~7.37 (3H, m), 7.62 (1H, t, J=7.81Hz), 7.68 (1H, t, J=7.32Hz), 8.18 (1H, d, J=7.81Hz), 8.36 (2H, q, J=6.35, 3.9, 6.61Hz), 8.58~8.62 (3H, m), 9.34 (1H, s)

【0097】前記化合物1.06gを無水テトラヒドロフラン15mlに溶解し、反応式(2)に準じて2-N-BOC-アミノエタノール418mg、トリフェニルホスフィン681mgを加え氷浴攪拌下、536mgのジイソプロピルアゾカルボキシレートを加え、室温で一晩攪拌し、減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムに付し、n-ヘキサン:酢酸エチル(10~20%)の溶出条件で無色油状のN-BOC体が得、さらにこれを無水酢酸エチルに溶解し、4N-塩酸-酢酸エチル混液を加え、2時間室温で攪拌し、反応液に重炭酸カリを加え、少量の水を加えてアルカリ性にし、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥させ減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム:メタノール(10:1)で溶出させた無色油状の目的化合物(1)、2-(N-(2-アミノエチル)-

N-(5-イソキノリンスルホンル)-アミノ-N-(4-クロロベンジル)-N-メチルーベンジルアミンを893mg得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{ppm}$  : 2.18 (3H, s), 2.74~2.84 (2H, m), 3.45~3.52 (2H, m), 3.70~3.89 (3H, m), 6.61 (1H, d, J=7.81Hz), 6.93 (1H, t, J=6.84Hz), 7.00~7.20 (2H, m), 7.21~7.24 (3H, m), 7.44~7.55 (1H, m), 7.66 (1H, t, J=7.62Hz), 8.07 (1H, d, J=6.35Hz), 8.20 (1H, d, J=8.3Hz), 8.31 (1H, d, J=7.33Hz), 8.43 (1H, d, J=6.35Hz), 9.31 (1H, s)

【0098】〔薬効試験〕本発明の化合物はつぎの試験により胃酸分泌抑制ならびに粘膜防御作用を有する従来にない抗潰瘍剤として治療上価値ある性質を有する。なお、実施例番号は前記した化合物番号に対応する。

【0099】〔抗胃液分泌試験〕約24時間絶食させた体重205~240gの雄性Crj:ウイスターラット(1群7~8匹)に試験化合物100mg/kgを十二指腸内に投与し、その直後に胃幽門部をエーテル麻醉下で結紮した。結紮4時間後に動物を屠殺して胃を摘出し胃液量、胃液のpH、遊離塩酸及び総酸度を測定して胃液分泌抑制効果を試験した。試験化合物は生理食塩水又はツイーン80添加生理食塩水に溶解して投与し、対照群には生理食塩水5ml/kgを投与した。結果を表3及び表4に記載する。

【0100】

【表3】

表 3

実施例番号	胃液量 (ml/100g. 体重)	pH	遊離塩酸 ( $\mu$ Eq/100g. 体重)	総酸度 ( $\mu$ Eq/100g. 体重)
対照群	2.2	1.4	142	178
(1)	1.1	3.2	78	89
(2)	1.2	3.0	80	95
(3)	1.5	1.8	92	107
(4)	1.5	2.5	110	121
(5)	1.4	1.7	59	98
(6)	1.3	1.9	34	95
(7)	1.1	3.0	45	82
(8)	1.0	3.1	30	77
(9)	0.4	3.6	25	64
(10)	2.0	1.5	139	161
(11)	1.6	1.6	128	154
(12)	2.1	1.3	146	161
(13)	1.9	1.4	133	158
(14)	1.9	1.6	127	138
(15)	1.3	2.8	46	71

(16)	1.6	1.8	99	107
(17)	1.1	2.3	52	98
(18)	1.1	2.1	58	95
(19)	0.3	3.9	31	58
(20)	1.8	1.5	84	141
(21)	1.5	1.6	95	108
(22)	1.4	1.4	133	129
(23)	0.4	2.7	31	79

【0101】

【表4】

実施例番号	表 4			
	胃液量 (ml/100g. 体重)	pH	遊離塩酸 ( $\mu$ Eq/100g. 体重)	総酸度 ( $\mu$ Eq/100g. 体重)
(24)	0.9	2.4	87	96
(25)	2.1	1.4	119	132
(26)	1.8	1.6	78	111
(27)	1.8	2.8	51	92
(28)	1.5	2.1	72	103
(29)	2.3	1.5	125	122
(30)	2.2	1.6	130	146
(31)	1.9	2.0	128	155
(32)	1.9	2.1	116	122
(33)	1.8	2.1	105	110
(34)	1.6	2.3	80	96
(35)	1.8	2.5	71	106
(36)	1.2	2.7	67	88
(37)	2.0	2.2	84	128
(38)	1.1	2.9	62	98
(39)	2.2	2.1	116	104
(40)	1.6	3.4	38	62
シメチジン	2.8	2.5	54	65

【0102】〔水浸拘束ストレス潰瘍〕約24時間絶食させた体重225～271gの雄性Crj：ウィスターラット（1群7～8匹）に試験化合物100mg/kgを経口投与し、その30分後にストレスケージを用いて動物を22±1℃の恒温水槽に剣状突起部まで水に浸して6時間のストレス負荷を行った。ストレス負荷後動物を放血致死させ、胃噴門部を結紮後1%ホルマリン溶液10mlを胃内に注入し、胃を摘出した。次いで大湾側に沿って切開した生理食塩水にて洗浄後、実体顕微鏡下で点状及び線状のびらん並びに潰瘍の長径を測定し、1

匹あたりのその総和を胃損傷指数（mm）として算出し、対照群に対する抑制率〔（対照群の胃損傷指数－試験化合物の胃損傷指数）／対照群の胃損傷指数×100〕をもって判定した。なお屠殺10分前に1%ポントミンスカイブルー生理食塩水を0.5ml/体重静注した。試験化合物は生理食塩水又はツイーン80添加生理食塩水に溶解して投与し、対照群には生理食塩水5ml/kgを投与した。結果を表5及び表6に記載する。

【0103】

【表5】

表 5		
実施例番号	胃潰瘍指数 (mm)	抑制率 (%)
対照群	25	—
(1)	6	76
(6)	18	28
(7)	7	72
(8)	9	64
(9)	2	92
(10)	13	48
(11)	17	38



(12)	1 5	4 0
(13)	1 2	5 2
(14)	1 9	2 4
(15)	2	9 2
(16)	9	6 4
(17)	1 2	5 2
(18)	1 4	4 4
(19)	2	9 2
(20)	1 2	5 2
(23)	2	9 2

【0104】

【表6】

表 6		
実施例番号	胃潰瘍指数 (mm)	抑制率 (%)
対照群	2 5	—
(27)	8	6 8
(28)	6	7 6
(29)	1 4	4 4
(30)	1 3	4 8
(31)	1 9	2 4
(32)	1 4	4 4
(33)	2 2	1 2
(34)	1 3	4 8
(35)	9	6 4
(36)	1 7	3 2
(37)	1 9	2 4
(38)	1 1	5 6
(39)	1 0	6 0
(40)	4	8 4

【0105】〔塩酸-エタノール潰瘍〕ラットに被験物質を経口投与（100mg/kg）し、その1時間後に塩酸エタノール（塩酸0.15N含有60%エタノール）を1匹あたり1ml投与する。塩酸エタノール投与後に動物を放血致死させ、胃噴門部を結紮し1%ホルマリン溶液10ml胃内に注入し、胃を摘出する。次い

で、大湾側に沿って切開し生理食塩液にて洗浄後、実体顕微鏡下に点状および線状のびらんならびに潰瘍の直径を測定し、1匹あたりのその総和を算出した。結果を表7及び表8に記載する。

【0106】

【表7】

表 7		
実施例番号	潰瘍指数 (mm)	びらん指数 (mm)
対照群	4 8	8 9
(1)	6	7
(2)	5	1 1
(3)	2	5
(4)	8	1 5
(5)	2 0	5 5
(6)	1 8	3 9
(7)	1 3	1 2
(8)	1 4	2 1
(9)	0	5
(10)	3 3	5 6
(11)	7	2 1
(12)	2 5	3 5
(13)	2 2	4 0

(14)	1 9	3 7
(15)	0	3
(16)	1 9	4 3
(17)	1 0	2 7
(18)	1 4	3 1
(19)	0	3
(20)	1 2	2 8
(21)	3 6	5 9
(22)	4 1	7 2
(23)	0	9
(24)	6	1 8
(25)	5	1 9

【0107】

【表8】

表 8		
実施例番号	潰瘍指数 (mm)	びらん指数 (mm)
対照群	4 8	8 9
(26)	2 6	4 2
(27)	1 0	1 4
(28)	6	1 0
(29)	1 4	2 2
(30)	1 3	2 2
(31)	1 9	2 8
(32)	2 5	5 8
(33)	2 2	4 9
(34)	1 3	3 9
(35)	9	1 7
(36)	1 7	3 5
(37)	1 9	2 3
(38)	1 6	1 6
(39)	1 7	2 2
(40)	3	7

【0108】〔急性毒性〕20時間絶食させた体重28g～32gの雄ICRマウスに試験化合物を投与し、急性毒性の有無を調べた。その結果全ての実施例化合物で300mg/kgの経口投与及び1000mg/kgの腹腔内注射においてもいずれも死亡例は見られなかった。

【0109】本発明の化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤又はシロップ剤等による経口投与、もしくは注射剤又は坐剤等による非経口投与を挙げることができる。これらの製剤は、賦形剤、

結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味剤、矯臭剤等の添加剤を用いて、周知の方法で製造できる。その使用量は症状、年齢等により異なるが、1日0.01～20mg/kgを通常成人に対して、1日1回から数回に分けて投与することができる。

【0110】本発明の化合物の製剤処方例を以下に示す。

【0111】1. 錠剤

成 分	量
主薬（化合物19）	20 mg
乳 糖	60 mg
トウモロコシデンプン	24 mg
ステアリン酸マグネシウム	1.0 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg

全量で110.0mg

【0112】2. 無菌注射剤

既知の方法により以下の成分を調整して全量を2mlと

し、これをアンプルに充填して密封し、加熱滅菌処理して無菌注射剤とすることができる。

成 分	量
主薬（化合物19）	10 mg
塩化ナトリウム	4.8 mg
蒸留水	適量

全量で2mlとする

【0113】

性は前記表3～表8から明らかである。

【発明の効果】本発明の化合物の抗潰瘍剤としての有用

【手続補正書】

【提出日】平成4年10月8日

は3, 5- (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>を表す。

【手続補正1】

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正方法】変更

【補正内容】

【補正内容】

【0008】ただし上記表1で使われたPYはピペラジンを、iqはイソキノリンを、Trは1, 2, 4-トリアゾール-3-イルを、Bは2, 4, 5を、Z-Me<sub>2</sub>

【0009】

【表2】

表 2

	X	Y	A	R1	R2	R3	R4
(25)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	8-キリル	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(26)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	8-キリル	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(27)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	H	N-Ac-T-iq	-	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
(28)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
(29)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2-チエニル
(30)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	2-フリル
(31)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	3-ピリダ
(32)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(33)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(34)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(35)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	2, 4, 5-Cl <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(36)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(37)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(38)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(39)	N	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH=CH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
(40)	S	SO <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	p-OCH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-	p-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

【手続補正3】

【補正対象項目名】0092

【補正対象書類名】明細書

【補正方法】変更

【補正内容】

【0092】この1gをピリジン10mlに溶解し、2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホンクロライド1.07gを加え、氷冷下、14時間攪拌した。反応液に酢酸エチル100ml、水10ml加え、分液ロートに付し、有機層を分取後、さらに酢酸エチル100mlにて抽出し、有機層を合わせ、水2回、飽和食塩水1回で洗浄後無水マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムに付し、クロロホルム-メタノール(100:2)で溶出した画分より2-[N-(2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホン) ] アミノ-N-(4-クロロシナミル)-N-メチルベンジルアミンの淡褐色油状物1.2gを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 2.25 (3H, s), 3.25 (2H, d, J=6.6Hz), 3.37 (2H, s), 6.29 (0.5H, t, J=6.59Hz), 6.35 (0.5H, t, J=6.6Hz), 6.53 (1H, d, J=15.84Hz), 6.95 (1H, t, J=7.26Hz), 7.04 (1H, d, J=6.27Hz), 7.17 (1H, t, J=6.59Hz), 7.25~7.35 (6H, m), 7.56 (1H, s), 8.29 (1H, s)

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0093

【補正方法】変更

【補正内容】

【0093】この1.2gをテトラヒドロフラン10mlに溶かし、トリフェニルホスフィン58.5mg、2-ハイドロキシエチル-N-t-ブチルオキシカルボニ

ルアミン360mgを加え、氷冷下攪拌しながら、ジイソプロピルアゾカルボニルアミン451mgをテトラヒドロフラン2mlに溶かした溶液をゆっくりと滴下した。滴下後室温で12時間攪拌し、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトに付し、クロロホルム-メタノール(100:2)から溶出した分画から黄色油状物を得た。これをメタノール30mlに溶かし2N-塩酸5mlを加え室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、水50ml、酢酸エチル50ml加え、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にした後、分液ロートにて有機層を分取しさらに水層に酢酸エチル50ml加え抽出した。有機層を合わせ、水飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留去し、目的化合物(19)、2-[N-(2-アミノエチル)-N-(2, 4, 5-トリクロロベンゼンスルホン) ] -アミノ-N-(4-クロロシナミル)-N-メチルベンジルアミンの淡褐色油状物800mgを得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub>: 2.32 (3H, s), 2.76 (2H, t, J=5.94Hz), 3.12~3.31 (3H, m), 3.51 (1H, d, J=14.19Hz), 3.77~3.87 (1H, m), 4.06 (1H, d, J=14.2Hz), 6.25~6.35 (1H, m), 6.48~6.51 (2H, m), 7.12 (1H, t, J=7.92Hz), 7.23~7.36 (4H, m), 7.43 (2H, d, J=8.91Hz), 7.55 (2H, d, J=8.91Hz), 7.55 (2H, d, J=8.91Hz), 7.66 (1H, d, J=7.59Hz)

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44		9360-4C		
31/47		9360-4C		
31/495		9360-4C		
C 0 7 C 311/21		7419-4H		
311/29		7419-4H		
311/31		7419-4H		
317/32		7419-4H		
C 0 7 D 213/38				
213/42				
213/65				
215/36				
295/12	A			
	Z			
307/52				
307/68				

333/20